

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Teklić

# **FARMAKOTERAPIJA ZATAJIVANJA SRCA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.



Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Teklić

# **FARMAKOTERAPIJA ZATAJIVANJA SRCA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: Doc.dr.sc. Srećko Marušić, dr. med.

Specijalistički rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad \_\_\_\_\_ ima \_\_\_\_\_ listova

# **PREDGOVOR**

Specijalistički rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu te izrađen pod stručnim vodstvom doc.dr.sc. Srećka Marušića, dr.med.

Iskreno se zahvaljujem svome mentoru doc.dr.sc. Srećku Marušiću, dr.med., na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

# SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ovaj rad ima 2 cilja. Prvi je prikazati kako se kroz povijest mijenjao pogled na liječenje zatajivanja srca. Navedeni su najvažniji događaji kroz povijest, zaključno s aktualnim smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2016. godine. Nabrojani su lijekovi koji su u primjeni i prokomentirane su studije koje su dokazale njihovu učinkovitost. Drugi cilj ovog rada je retrospektivno opservacijsko istraživanje o usklađenosti propisane terapije s najnovijim smjernicama koje je provedeno na bolesnicima sa zatajivanjem srca otpuštenih iz KB Dubrava.

**Materijali i metode:** Rad pregledava dostupnu literaturu o navedenoj temi, opisuje patofiziologiju zatajivanja srca, dijagnozu, podtipove, epidemiologiju, klasifikaciju simptoma, prevenciju i liječenje, s naglaskom na aktualne smjernice Europskog kardiološkog društva za liječenje zatajivanja srca, adekvatnu farmakoterapiju koja se danas primjenjuje i studije koje su dovele do primjene pojedinih skupina lijekova u liječenju zatajivanja srca.

Za izradu eksperimentalnog dijela provedena je retrospektivna opservacijska studija te su korišteni podaci iz baze podataka Kliničke bolnice Dubrava. Podaci koji su se koristili bili su dob, spol, EFLV, dijagnoza i propisana terapija. Na skupini ispitanika, bolesnika s dijagnozom zatajivanja srca koji su otpušteni iz KB Dubrava u periodu od siječnja 2017. do svibnja 2018. godine, usporedila se propisana terapija s otpusnih pisama s aktualnim smjernicama Europskog kardiološkog društva. Na temelju dobivenih rezultata, ustanovljena je i prokomentirana je usklađenost s aktualnim smjernicama, te je napravljena usporedba sa sličnim istraživanjima u drugim zemljama.

**Rezultati i rasprava:** U istraživanje je uključeno 100 bolesnika liječenih zbog zatajivanja srca u periodu od siječnja 2017. do svibnja 2018. Bolesnici su uzimali sljedeću terapiju: ACEI/ARB je u terapiji imalo 81% bolesnika, BB je imalo 96% bolesnika, MRA je imalo 55% bolesnika, ARNI 10% bolesnika, a digoksin je imalo 15% bolesnika. Diuretike kao simptomatsku terapiju je imao najveći postotak bolesnika, njih 99%. Iz zadnjih podataka iz Europskih registara koje imamo dostupno o primjeni preporučene terapije za zatajivanje srca, 92,2% bolesnika je uzimalo ACEI/ARB, 92,7% bolesnika je uzimalo BB, a 67% bolesnika je uzimalo MRA. Iz svega navedenog možemo zaključiti da je farmakoterapijsko liječenje bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom u KB Dubrava, vrlo slično onima u Europi i SAD-u, barem što se tiče primjene ACE inhibitora odnosno ARB-ova i  $\beta$ -blokatora, no svakako s prostorom za napredak kada se gleda učestalost propisivanja MRA i ARNI.

Primjena MRA zaostaje za europskim prosjekom (55% naspram 67%) iz čega možemo zaključiti da MRA još nisu ušli u kliničku praksu u Republici Hrvatskoj koliko bi mogli. Iz zadnjih podataka koje imamo dostupno o primjeni ARNI u SAD-u, KB Dubrava ne zaostaje previše (10% naspram 15%).

**Zaključak:** Liječenje kroničnog zatajivanja srca temelji se na neurohormonalnim antagonistima koji mogu smanjiti smrtnost bolesnika. Većina bolesnika dobiva diuretike koji ublažavaju simptome srčanog zatajenja, ali bez učinka na smrtnost. Preživljavanje bolesnika sa zatajivanjem srca može biti povećano optimizacijom uzimanja sve potrebne terapije u skladu sa smjericama te optimizacijom doziranja lijekova, odnosno uzimanjem najveće doze neurohormonalnih antagonista koja se može tolerirati. S obzirom da rezultati ovog rada također idu u prilog tomu da se postojeća terapija ne primjenjuje optimalno u kliničkoj praksi i dalje ostaje pitanje kako poboljšati primjenu navedenih lijekova, nakon što su brojne kliničke studije utvrdile njihovu učinkovitost i smjernice dale jasne preporuke.

# SUMMARY

**Objectives:** This thesis has 2 objectives. The first one is to show how the view of chronic heart failure changed through history. The most important events in history are mentioned, ending with the final guidelines of European Cardiological Society from 2016. The drugs currently in used are listed, and the studies that proved their usefulness are also commented. The second objective is a retrospective observational study on the compatibility of prescribed therapy with the latest guidelines, that was performed on patients with heart failure released from Clinical Hospital Dubrava.

**Materials and methods:** The paper examines available literature on the subject, describes the pathophysiology of heart failure, diagnosis, subtypes, epidemiology, classification of symptoms, prevention and treatment, with an emphasis on the current guidelines of the European Society of Cardiology for the treatment of heart failure, adequate pharmacotherapy currently being applied and studies that have led to the administration of certain groups of drugs in the treatment of heart failure.

Data from the Clinical Hospital Dubrava database, like age, gender, EFLV, diagnosis and prescribed therapy was used for developing the experimental part of this work. A retrospective observation study was performed in the group of subjects, patients with heart failure, who were released from Clinical Hospital Dubrava in the period from January 2017 to May 2018. Prescribed therapy was compared with the current guidelines of the European Society of Cardiology for the treatment of heart failure. Based on the results obtained, compatibility with the current guidelines was verified and commented, and comparisons were made with similar research in other countries.

**Results and discussion:** The study included 100 patients treated for heart failure during the period January 2017 to May 2018. Patients received the following therapy: ACEI / ARB had 81% of the patients in the therapy, 96% of patients had BB, 55% of patients had MRA, 10% ARNI, and the digoxin had 15% of patients. Diuretic as symptomatic therapy had the highest percentage of patients, 99% of them. From the latest European register data available on the use of recommended heart failure treatment, 91.7% of patients were taking ACEI / ARB, 92.9% of patients were taking BB, and 67,8% of patients were taking MRA. Therefore, it can be concluded that the results obtained from the experimental part of this paper show that recommended treatments in the Clinical Hospital Dubrava are very similar to those in Europe and the USA, at least when it comes to the use of ACE inhibitors/ARBs and  $\beta$ -blockers, but

certainly with the progress space when looking at the frequency of prescribing MRA and ARNI. The use of MRA was lower (55% vs. 67,8%) from which we can conclude that the MRAs have not yet entered clinical practice in the Republic of Croatia as much as they could. From the latest data available on ARNI application in the USA, Clinical Hospital Dubrava does not lag behind too much (10% vs. 15%).

**Conclusion:** Treatment of chronic heart failure is based on neurohormonal antagonists that can reduce the mortality of patients. Most patients receive diuretics that relieve heart failure symptoms, but without affecting mortality. Survival of patients with heart failure can be increased by optimising the dosage of drugs, i.e. taking the highest tolerable dose of neurohormonal antagonists. Given that the results of this paper also support the fact that existing therapy is not being applied optimally in clinical practice, the question remains how to improve the use of these medications, after numerous clinical studies have determined their effectiveness and guidelines gave clear recommendations.



# SADRŽAJ

1. Uvod i pregled područja istraživanja .....	1
1.1. Povijest liječenja kroničnog zatajivanja srca – od starog Egipta do početka 20. stoljeća .....	2
1.2. Povijest liječenja kroničnog zatajivanja srca – dostignuća u 20. i 21. stoljeću .....	4
1.3. Povijest liječenja kroničnog zatajivanja srca – osvrt .....	7
1.4. Trenutno stanje – podtipovi .....	9
1.5. Epidemiologija .....	10
1.6. Patofiziologija .....	11
1.7. Klasifikacija simptoma .....	12
1.8. Dijagnoza zatajivanja srca .....	14
1.9. Prevencija zatajivanja srca .....	15
1.10. Komorbiditeti .....	17
1.11. Lijekovi u liječenju kroničnog zatajivanja srca .....	21
1.11.1. Lijekovi koji smanjuju mortalitet – djelovanje na remodeliranje miokarda .....	21
1.11.2. Lijekovi koji olakšavaju simptome – djelovanje na hemodinamiku .....	24
1.12. Liječenje zatajivanja srca .....	27
1.12.1. Liječenje kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom .....	27
1.12.2. Liječenje uznapredovalog zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom ..	30
1.12.3. Liječenje zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom .....	30
1.12.4. Budući smjerovi terapije .....	31
2. Cilj istraživanja .....	33

3.	Materijal i metode .....	35
4.	Rezultati .....	37
5.	Rasprava.....	43
6.	Zaključak.....	49
7.	Literatura.....	52
8.	Popis skraćenica.....	62
9.	Životopis .....	66

# **1.Uvod i pregled područja istraživanja**

Zatajivanje srca prati ljudsku povijest od najstarijih zapisa ljudske ljekarničke i medicinske prakse otprije nekoliko tisuća godina. Tijekom povijesti se znanje o njemu nadograđivalo, a samim time i shvaćanje njegove patofiziologije (1). Zatajivanje srca je trenutno definirano kao sindrom karakteriziran simptomima kao što su dispneja, oticanje gležnjeva i umor te znakovima kao što su povišeni krvni tlak u jugularnoj veni, zastoj u plućima i periferni edem. Sve je to uzrokovano strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima srca koje dovode do povišenog tlaka unutar srca ili do smanjene funkcije srca tijekom stresa ili u mirovanju. Zatajivanje lijeve klijetke uzrokuje nedostatak zraka i opću slabost, a zatajivanje desne klijetke uzrokuje nakupljanje tekućine na periferiji i u trbuhu. Međutim najčešće su obje klijetke zahvaćene do određene mjere. Rano dijagnosticirano kronično zatajivanje srca i rani početak njegova liječenja znatno poboljšavaju kvalitetu života i produljuju životni vijek bolesnika. Zatajivanje srca je vodeći uzrok smrtnosti u cijelom svijetu i najčešći je uzrok hospitalizacije bolesnika starijih od 65 godina (2).

### **1.1. Povijest liječenja kroničnog zatajivanja srca – od starog Egipta do početka 20. stoljeća**

Zatajivanje srca je odgovorno za značajan postotak smrtnosti u cijelom svijetu. Njegova prevalencija je u porastu zbog starenja stanovništva i poboljšanja terapije akutnih kardiovaskularnih događaja (3). Najstariji identificirani slučaj dekompenziranog zatajivanja srca je otkriven u Dolini kraljeva od strane egiptologa Ernesta Schiaparellija. Ostaci su stari 3500 godina i pripadaju egipatskom plemiću Nebiriju koji je živio pod vladavinom faraona Tutmozesa III iz 18. dinastije. U posmrtnim ostacima je pronađena i opisana prisutnost plućnog edema, vjerojatno zbog zatajivanja srca, s obzirom da je histološko bojanje isključilo druge bolesti kao uzrok tekućine u plućima (npr. tuberkuloza, granulomi ili mikrobakterijske infekcije). Egipćani su također poznavali i neke druge komponente zatajivanja srca, kao što su hipertrofija srca i koronarna ateroskleroza (4).

Opisi zatajivanja srca su također pronađeni u grčkim i rimskim tekstovima. Hipokrat je također opisao način izvlačenja tekućine iz pluća na način da se probuši rupa u prsnom košu. Međutim, tada se još nisu znali uzroci nakupljanja tekućine (5). U to vrijeme središte medicinskih znanosti se vratilo u Egipat, točnije u Aleksandriju gdje su Erofil i Erasistrat izvodili obdukcije i eksperimente. Oni su shvatili da se srce kontrahira, ali su vjerovali da arterije sadržavaju zrak, a da je krv ograničena na vene. Čak i Galen, grčki liječnik koji je

živio u Rimskom Carstvu tijekom drugog stoljeća, nije shvaćao ulogu srca kao pumpe nego je mislio da je ono samo izvor topline. On je također opisao atrijsku fibrilaciju i koristio je metodu palpacije arterijskog pulsa, metodu koju su i tisućljećima prije koristili Egipćani za prognozu zatajivanja srca. Međutim, Galen je vjerovao da se puls prenosi kroz arterijske stijenke, a ne preko krvi kroz njihov lumen (1). Također je poznati da su stari Rimljani koristili naprstak (*Digitalis purpurea*, L., *Plantaginaceae*) (6).

I srednjevjekovni Arapi su također proučavali patofiziologiju srca. Tu se kao autoritet isticao, Ibn Sina, kod nas poznatiji pod imenom Avicena (980.–1037.g). Njegova knjiga „Knjiga o lijekovima za bolesti srca“ opisuje terapije za teškoće disanja, palpitacije i sinkopu (7).

Razmišljanje da je primarna uloga srca širenje topline pumpanjem zraka je otežavala utvrđivanje povezanosti između funkcije srca i dispneje ili anasarke. Prekretnica se dogodila 1628. g., kad je William Harvey jasno opisao cirkulaciju i postavio temelje za razumijevanje hemodinamičkih abnormalnosti u zatajivanju srca. Nekoliko godina nakon toga, opis zatajivanja srca uzrokovanog tamponadama i mitralnom stenozom je također postao dostupan. Sredinom 18. Stoljeća, Lacisi je primjetio da regurgitacija zalistaka dovodi do dilatacije klijetki te je pretpostavio da ta dilatacija oslabljuje srce. Nakon toga je nekolicina znanstvenika opisala postojanje hipertrofije srca, i ekscentrične i koncentrične, kao i prisutnost akutnog i kroničnog zatajivanja srca te ulogu adaptivnih promjena u srcu. Sva ta istraživanja su provedena na bolesničkom stolu palpacijom, perkusijom i auskultacijom te konačno potvrđena autopsijom, s obzirom da su rendgenske zrake otkriven tek 1895. godine (1).

Razlika između različitih oblika povećanja srca je nastavljena u 20. stoljeće. Prekretnica se dogodila 1918. g. kada je E. H. Starling objavio svoj „Zakon srca“. Demonstracija da povećanje tlaka na kraju dijastole povećava učinkovitost rada srca je izazvala jako veliko iznenađenje, skepsu i zbunjenost jer je proturječila „saznanjima“ iz 19. stoljeća da dilatacija oslabljuje srce (1).

U liječenju zatajivanja srca, osim već spomenutog naprstka, stoljećima su se koristile i pijavice i puštanje krvi zbog zadržavanje tekućine. U 19. i 20. stoljeću se ta praksa zamijenila tzv. Southey-jevima cijevima, koje su bile umetane u edematoznu periferiju te su dopuštale drenažu krvi (6).

## **1.2. Povijest liječenja kroničnog zatajivanja srca – dostignuća u 20. i 21. stoljeću**

Razumijevanje zatajivanja srca se značajno unaprijedilo između 1940-ih i 1960-ih godina uvođenjem kateterizacije i operacije srca. To je dovelo do karakterizacije brojnih oblika strukturnih bolesti srca, i reumatskih i kongenitalnih. Međutim, ovaj napredak nije riješio kliničke i etiološke izazove zatajivanja srca jer su ishemijska bolest srca, hipertenzija i kardiomiopatije bile glavni uzroci zatajivanja srca. Prije 1980-ih godina, pokušaji liječenja su se uglavnom svodili na ležanje, inaktivnost i ograničavanje unosa tekućine. S farmakološke strane, prepisivali su se naprstak i diuretici, a istraživanja zatajivanja srca su se više koncentrirala na bubrege nego na srce (1). Sredinom 1950-ih godina su u terapiju uvedeni i tiazidski diuretici, koji su za razliku od derivata žive imali značajno nižu toksičnost (6). Također se počelo razmišljati i o kontraktilnosti srca kao važnom regulatoru njegovog učinka (1). Unatoč teškoćama u mjerenju kontraktilnosti, prevladalo je mišljenje da je kontraktilnost smanjena kod bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca i da bi njezino povećanje bilo korisno (8). S obzirom da su se istraživanja usredotočila na uzroke slabe kontraktilnosti u zatajivanju srca, uloge smanjenja energije i abnormalnog prijenosa kalcija su postale jako popularne i uložila su se značajna sredstva za razvoj inotropnih lijekova jačih od naprstka. Ovaj pristup je dosta logičan s obzirom da istisna frakcija korelira s preživljavanjem. Stoga, povećavanje istisne frakcije bi trebalo povećati preživljavanje. Međutim, sva klinička ispitivanja inotropnih lijekova su prekinuta prije završetka studija jer su ovakvi lijekovi činili više štete nego koristi i uopće nisu imali pozitivne učinke na preživljavanje (9). Nekoliko godina kasnije, pokazalo se da i kardiotonični glikozidi ne poboljšavaju preživljavanje bolesnika sa zatajivanjem srca u sinusnom ritmu (1).

1960-ih godina je došlo do velikih napredaka u kardiologiji, uključujući i prvu ortotopsku transplantaciju srca 1967. g. od strane Christiana Barnarda u Cape Town-u, JAR te prvih uređaja za pomoć lijevoj klijetki (engl. *left ventricle assist device*, LVAD), pri čemu se kanula umetnula preko septuma u lijevu pretklijetku, a krv se vraćala kroz bedrenu arteriju. (10) Danas se koristi veliki broj LVAD uređaja i njihovo mjesto u terapiji zatajivanja srca je dobro ustanovljeno, najčešće kao prijelazna terapija do transplantacije srca (2).

Od sredine 1970-ih godina prisutnost vazodilatatora je osiguravala način smanjenja ponovnog punjenja srca kako bi se osigurala njegova učinkovitost u zatajivanju srca. Kao i s pozitivno inotropnim lijekovima, mislilo se da će vazodilatatori povećati istisnu frakciju, smanjiti dijastolički tlak u klijetkama i poboljšati energetiku srca, odnosno sve učinke koji bi trebali

pomoći olakšati zatajivanje srca. Međutim, prva velika randomizirana klinička studija zatajivanja srca (V-HeFT I studija) iz 1986. godine je pokazala da liječenje hidralazinom i izosorbid dinitratom, u usporedbi s placebom ili prazosinom smanjuje smrtnost te da bi samo smanjenje ponovnog punjenja srca moglo produžiti preživljavanje (11). U 1980-im godinama zatajivanje srca se počinje smatrati neurohormonalnom bolešću. Pokazalo se da endokrina aktivacija do koje dolazi kod bolesnika sa zatajivanjem srca nije specifična samo za takve bolesnike nego da do nje dolazi i kod neliječenih bolesnika, ali i da do istih odgovora dolazi i nakon tjelesne aktivnosti. Utvrđeno je do je to klasičan odgovor tijela do kojeg dolazi kad su krvni tlak ili optok krvi smanjeni ili nedovoljni da se zadovolje tjelesne potrebe. Ovaj je odgovor vrlo koristan za sisavce da prevladaju kratkoročna akutna stresna stanja. On im pomaže u sprječavanju krvarenja i u lovu, odnosno u stanjima koja su nužna za preživljavanje (1). Međutim, pri zatajivanju srca krvni tlak i optok krvi su smanjeni kroz duže vrijeme. Stoga je neurohormonalni odgovor kronično aktiviran, i to s pogubnim posljedicama kao što je perzistentno povećanje katekolamina renin-aldosteron-angiotenzin sustava (RAAS), što oštećuje funkciju i strukturu miocita (2). Kao posljedica toga, u terapiju su se uspješno uveli inhibitori angiotenzin inhibirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme*, ACE) i  $\beta$ -blokatori. CONSENSUS i SOLVD-Treatment studije s kraja 1980-ih, odnosno početka 1990-ih godina su utvrdile da ACE inhibicija enalaprilom smanjuje sveukupnu smrtnost 16–40% (12, 13). V-HeFT II studija je pokazala da je enalapril superioran kombinaciji hidralazina i izosorbid dinitrata, (13) a SOLVED-Prevention studija da je enalapril koristan i kod smanjenja učestalosti hospitalizacije asimptomatskih bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom (14). Ove studije su označile eru ACE inhibitora, koji su glavna sastavnica terapije zatajivanja srca zadnjih gotovo 30 godina jer smanjuju rizik i smrti i hospitalizacije kod svih bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom, neovisno o ozbiljnosti simptoma (15). Otprilike u isto vrijeme su se pojavili i  $\beta$ -blokatori. Upotreba  $\beta$ -blokatora je prije bila smatrana kontraproduktivnom zbog bojazni da bolesnici sa smanjenom istisnom frakcijom ili ne bi imali koristi ili bi imali neprihvatljive nuspojave od blokade adrenergičkog sustava. Međutim, pojavili su se dokazi o smanjenoj smrtnosti pri upotrebi tri  $\beta$ -blokatora, bisoprolola, karvedilola i metoprolola s produženim oslobađanjem. Prva takva velika studija s karvedilolom je objavljena 1996. godine (16). Uslijedila su tri randomizirana klinička ispitivanja: bisoprolol u studiji CIBIS-II 1999. g., metoprolol-sukcinat u MERIT HF 1999. g., i karvedilol u studiji COPERNICUS 2001. g., s ukupno gotovo 9000 bolesnika (17). Pokazano je da oni paradoksalno poboljšavaju istisnu frakciju, uklanjaju simptome i smanjuju rizik smrti i hospitalizaciju (18). Bisoprolol je i 2005. godine potvrdio svoju učinkovitost u

CIBIS-III studiji gdje je uspoređivan s enalaprilom (19). Ovi pozitivni rezultati su potvrđeni i u starije populacije ( $\geq 70$  godina) uključene u studiju SENIORS 2005. g. s nebivololom koja je pokazala smanjenje broja rehospitalizacija, ali ne i smrtnosti (20). Ostale  $\beta$ -blokatore, poput atenolola ili propranolola, koji nisu odgovarajuće testirani u ZS-u, ne treba smatrati prikladnom terapijom u ovoj indikaciji. I ACE inhibitori i  $\beta$ -blokatori smanjuju remodeliranje oslabljenih klijetki i imaju pozitivne učinke neovisno o etiologiji, rasi, spolu i dr. (2).

Kasnije se još jedna skupina lijekova pridružila obitelji koji sprječavaju neurohormonalnu aktivaciju, antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRA). U RALES studiji krajem 1990-ih godina se ispitivao učinak MRA spironolaktone (21). Utvrđeno je da je s upotrebom spironolaktone smrtnost smanjena 30% kod bolesnika koji su već uzimali ACE inhibitor i diuretik Henleove petlje u stadiju NYHA III/IV. EMPHASIS-HF studija objavljena 2011. g., u kojoj se ispitivao MRA eplerenon kod bolesnika sa sistoličkim zatajivanjem srca i blagim simptomima, potvrdila je pozitivan učinak ove skupine lijekova i proširila ova saznanja (22). Utvrđeno je da eplerenon smanjuje smrtnost i hospitalizacije kod bolesnika koji su već uzimali ACE inhibitor i  $\beta$ -blokator (2,22). Još jedna studija s eplerenonom je EPHESUS objavljena 2003. godine koja je uključivala bolesnike s preboljelim akutnim infarktom miokarda i HF<sub>r</sub>EF i pokazala je značajno smanjenje ukupne smrtnosti i učestalosti hospitalizacija zbog zatajivanja srca (23).

Nakon MRA su se razvili i blokatori receptora za angiotenzin (engl. *angiotensin receptor blockers*, ARB). ARB ometaju učinak angiotenzina II na njegovom receptoru tipa I, što dovodi do vazodilatacije. Ovi lijekovi utječu na angiotenzinski put drugačijim mehanizmom od ACE inhibitora, koji blokiraju konverziju angiotenzina I u angiotenzin II te sprečavaju razgradnju bradikinina. Dodatak ovih lijekova standardnoj terapiji zatajivanja srca je pokazalo dodatno smanjenje hospitalizacije (24). Val-HeFT studija je uvela koncept ARB terapije za zatajivanje srca, (25) ali s obzirom da liječenje s ARB nije značajno bolje od liječenja s ACE inhibitorima, oni se uobičajeno čuvaju za pacijente koji ne mogu uzimati ACE inhibitore zbog kašlja ili angioedema.

U ovoj fazi istraživanja smatralo se da bi i atrijski natrijuretski peptid mogao biti koristan kod zatajivanja srca s obzirom na svoj vazodilatatorski kapacitet (26). Međutim, pokazalo se da ovaj peptid ima ograničeni učinak na moduliranje patofiziologije zatajivanja srca i da ne utječe na strukturu srca ili njegovu funkciju, a niti na preživljavanje, (27) tako da se nesiritid pridružio pozitivno inotroponim lijekovima kao što su glikozidi naprstka i inhibitor fosfodiesteraze milrinon kao neuspješni pokušaji liječenja zatajivanja srca (29, 30, 31). Ovdje



se mora napomenuti da iako, kao što je već rečeno, srčani glikozidi ne povećavaju preživljavanje bolesnika, oni se i dalje mogu koristiti za ublažavanje simptoma i sprječavanje hospitalizacije kod zatajivanja srca.

Posljednji veliki pomak u liječenju zatajivanja srca se dogodio uvođenjem dualnog inhibitora angiotenzinskog receptora i neprilizina (engl. *angiotensin receptor and neprilysin inhibitor*, ARNI) sakubitril/valsartana, čiji su učinci ispitani u PARADIGM-HF studiji (29). Ovo predstavlja novi pristup u terapiji zatajivanja srca, gdje se ARNI molekula sastoji od dva aktivna agensa, sakubitрила i valsartana, odnosno ona ne predstavlja dvije aktivne supstance u jednoj tableti nego potpuno novu i učinkovitu molekulu. Neprilizin je neutralna endopeptidaza koja je uključena u metabolizam velikog broja vazoaktivnih peptida. Inhibitor neprilizina ometa njegovu enzimatsku aktivnost, što dovodi do viših koncentracija npr. natrijuretskih peptida, koji imaju vazodilatatorska svojstva te poboljšavaju ekskreciju natrija, a vjerojatno imaju učinak i na remodeliranje srca. U ovoj je studiji utvrđena značajno poboljšana prognoza u usporedbi s terapijom ACE inhibitorom enalaprilom te predstavlja veliko postignuće u terapiji zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom zbog toga što je ovo prvi puta u gotovo 30 godina da je novi lijek bio učinkovitiji od klasičnog ACE inhibitora. Rezultati su pokazali da se primjenom sakubitril/valsartana kardiovaskularna smrtnost smanjila 20%, a sveukupno 16% s odnosu na terapiju enalaprilom.

Sve u svemu, promjena shvaćanja zatajivanja srca kao neurohormonalne bolesti je uvela mnogo promjena, od vazodilatatora do anti-RAAS lijekova, od pozitivno inotropnih do negativno inotropnih lijekova, kao što su  $\beta$ -blokatori, koji povećavaju istisnu frakciju bez povećavanja konzumacije kisika.

### **1.3. Povijest liječenja kroničnog zatajivanja srca – osvrt**

Prije suvremenog načina liječenja (prije 1990. godine), 60–70% bolesnika umiralo je unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze (30). Utjecaj novih skupina lijekova je promijenio način gledanja na zatajivanje srca. 1990-ih godina, zatajivanje srca se prestalo gledati kao bolest, sad je bolest postala „sindrom“ (grčka riječ koja znači „ići zajedno“), zbog toga što je srce samo početak bolesti koja se zatim širi prema periferiji, uključujući i neuroendokrini i neurohormonalni (citokinski) sustav, (31) kao i periferne mišiće, jako doprinoseći simptomima kao što su dispneja i umor (32). Naravno, pogođeni su i bubrezi te čak i crijeva,

kod kojih, kad su slabo prokrvljena, dolazi do crijevnog edema i otpuštanja štetnih citokina induciranih endotoksinima (33).

Iako je značajno smanjena učestalost i poboljšana prognoza gotovo svih bolesti srca tijekom posljednjih desetljeća, to se nije dogodilo sa zatajivanjem srca. Dva su glavna razloga za to: 1. zatajivanje srca je posljedica uspjeha reperfuzije (bilo trombolizom, bilo angioplastijom) u liječenju akutnog infarkta miokarda i 2. prepoznavanje zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom (2). Prepoznavanje ovakvog tipa zatajivanja srca je značajno povećalo broj dijagnosticiranih zatajivanja srca. Prije se smatralo da je smanjena funkcionalnost lijeve klijetke preduvjet za zatajivanje srca, a zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom potvrđuje činjenicu da je i periferija bitna u zatajivanju srca. Zapravo se zatajivanje srca bez i s očuvanom istisnom frakcijom razlikuju po dva oprečna mehanizma: kod zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom problem počinje na periferiji (hipertenzija, metabolički sindrom itd.) te se širi do srca. Kod zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom, problem počinje u srcu (infarkt ili infekcija) te se zatim širi prema periferiji. To dovodi do suprotnog fenotipa: kod oblika sa smanjenom istisnom frakcijom klijetka je hipertrofirana ekcentrično i velika, a kod oblika s očuvanom istisnom frakcijom klijetka je hipertrofirana koncentrično i mala (34).

Povezanost između frekvencije srčanog ritma i snage kontrakcije je kod zatajivanja srca promijenjena. Snaga zdravog papilarnog mišića se povećava proporcionalno s frekvencijom srčanog ritma. S druge strane, kod zatajivanja srca ta povezanost postaje inverzna, tj. snaga kontrakcije se smanjuje povećanjem frekvencije rada srca. Kao rezultat toga, u zatajivanju srca, povećanje srčanog ritma je povezano sa smanjenjem istisne frakcije i *vice versa* (35).  $\beta$ -blokatori kod zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom smanjuju frekvenciju rada srca i tako povećavaju istisnu frakciju, sprječavajući ili čak preokrećući remodeliranje srca. Ovo je potvrđeno dvjema kliničkim studijama ivabradina, specifičnog inhibitora  $I_f$  toka u sinus-atrijskom čvoru. U ovim je studijama selektivno smanjenje frekvencije rada srca ivabradinom koji je dodan terapiji  $\beta$ -blokatorima dodatno smanjio remodeliranje i povećao istisnu frakciju (36,37). Smanjenje frekvencije rada srca također smanjuje utrošak energije (koji je povećan kod pozitivno inotropnih lijekova), a uz to  $\beta$ -blokatori također smanjuju negativne učinke kateholamina na miocite i poboljšavaju odnos između hipertrofije i apoptoze, što je zapravo molekularna osnova remodeliranja (38).

#### 1.4. Trenutno stanje – podtipovi

Različite vrste kliničkih klasifikacijskih sustava su bile korištene za zatajivanje srca, uključujući one koje se temelje na ozbiljnosti simptoma (npr. funkcionalni klasifikacijski sustav New York-ške udruge za srce (engl. *New York Heart Association*, NYHA), (2) i smjernicama koje se temelje na napretku bolesti (od A do D, od strane Američkog kardiološkog koledža (engl. *American College of Cardiology*, ACC) i Američke udruge za srce (engl. *American Heart Association*, AHA) (39). NYHA funkcionalna klasifikacija dijeli simptome, odnosno pacijente u četiri klase. Klasa I: nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajena fizička aktivnost ne uzrokuje pretjeranu dispneju, umor ili palpitacije. Klasa II: blago ograničenje fizičke aktivnosti, nema problema bez fizičke aktivnosti, ali uobičajena fizička aktivnost rezultira pretjeranom dispnejom, umorom ili palpitacijama. Klasa III: značajno ograničenje fizičke aktivnosti, nema problema bez fizičke aktivnosti, ali manje nego uobičajena fizička aktivnost rezultira pretjeranom dispnejom, umorom ili palpitacijama. Klasa IV: nemogućnost izvršavanja bilo kakve fizičke aktivnosti bez nelagode, simptomi su prisutni i bez fizičke aktivnosti, a ako se poduzme bilo kakva fizička aktivnost, nelagoda se povećava. Za razliku od NYHA klasifikacije, ACC/AHA smjernice su više orijentirane na strukturne promjene srca i uključuju pacijente koji imaju visoki rizik razvijanja zatajivanja srca (faza A), pacijente koji imaju strukturnu bolest srca bez znakova i simptoma (faza B), kao i simptomatske pacijente (faza C) i pacijente s uznapredovalim zatajivanjem srca (faza D). Prevalencija faze B je više od 2–3 puta učestalija od simptomatskog zatajivanja srca (40).

Smjernice ESC-a govore o 3 tipa zatajivanja srca. Osim dosad definiranog zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom (engl. *heart failure with reduced ejection fraction*– HFrEF) i s očuvanom istisnom frakcijom (engl. *heart failure with preserved ejection fraction*– HFpEF), u 2016. godini se uvodi novi pojam zatajivanja srca s umjereno sniženom istisnom frakcijom (engl. *heart failure with mid-range ejection fraction*– HFmEF), koji odgovara ranijoj takozvanoj sivoj zoni s EF-om 40 – 49%. Vjeruje se da će identificiranje ove posebne podskupine poticati istraživanja koja bi utvrdila obilježja, patofiziologiju i liječenje ovakvih bolesnika. Preporuke za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom (HFrEF), srednjom istisnom frakcijom (HFmEF) i očuvanom istisnom frakcijom (HFpEF) su prikazane u Tablici 1 (2).

**Tablica 1. Tipovi zatajivanja srca prema ESC smjernicama (preuzeto iz (2))**

<b>HFrEF</b>	1) Simptomi ± znakovi
	2) LVEF <40%
<b>HFmEF</b>	1) Simptomi ± znakovi
	2) LVEF 40% do 49%
	3) Povišena razina natriuretskih peptida
	Barem još jedan dodatni kriterij:
	• Strukturalna bolest srca (hipertrofija lijevog ventrikla ili dilatacija lijevog atrija)
<b>HFpEF</b>	• Dijastolička disfunkcija
	1) Simptomi ± znakovi
	2) LVEF ≥ 50%
	3) Povišena razina natriuretskih peptida
	Barem još jedan dodatni kriterij:
	• Strukturalna bolest srca (hipertrofija lijevog ventrikla ili dilatacija lijevog atrija)
	• Dijastolička disfunkcija

HF<sub>r</sub>EF- zatajivanje srca s reduciranom istisnom frakcijom, HF<sub>m</sub>EF- zatajivanje srca s istisnom frakcijom srednje vrijednosti, HF<sub>p</sub>EF- zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom, LVEF- istisna frakcija lijeve klijetke.

Iz praktičnih razloga, najvažnije razlike su one između bolesnika sa smanjenom ( $\leq 40\%$ ) istisnom frakcijom lijeve klijetke i bolesnika s očuvanom ( $\geq 50\%$ ) istisnom frakcijom lijeve klijetke. Do danas, velika većina lijekova i medicinskih uređaja u kliničkim ispitivanjima koji su pokazali blagotvorne učinke su uključivali pacijente s kroničnim zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom. Međutim, epidemiološki podaci pokazuju da se prevalencija bolesnika s očuvanom frakcijom povećala, tako da i većina bolesnika koji su primljeni u bolnicu ima očuvanu istisnu frakciju lijeve klijetke (41). Otprilike 10–20% bolesnika sa zatajivanjem srca ima istisnu frakciju očuvanu 40–49% i spadaju u pacijente s tzv. istisnom frakcijom srednje vrijednosti (2). Smrtnost ovih bolesnika može biti niža od onog bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom, dok njihova stopa rehospitalizacije može biti slična (42).

## 1.5. Epidemiologija

Kronično zatajivanje srca pogađa otprilike 2% odraslog stanovništva na svijetu. Prevalencija ovisi o dobi, od manje od 2% kod osoba mlađih od 60 godina do više od 10% kod osoba starijih od 75 godina (3). Te vrijednosti su još i više ako se uključe i bolesnici s asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke, do 5,5% ako se uključe osobe starije od 60 godina sa sistoličkom disfunkcijom te do 36% ako se uključe osobe starije od 60 godina s

dijastoličkom disfunkcijom (40). Većina bolesnika sa zatajivanjem srca ima povijest hipertenzije, koronarnih arterijskih bolesti, kardiomiopatija, bolesti zalistaka ili neku od njihovih kombinacija (43,44). Izračunati doživotni rizik razvijanja zatajivanja srca iznosi otprilike 20%, s time da je on i viši kod osoba s hipertenzijom (45). Kao rezultat općenitog starenja stanovništva i uznapređovalog liječenja akutnih kardiovaskularnih događaja, pretpostavlja se da će prevalencija zatajivanja srca porasti 25% u sljedećih 20 godina. Troškovi povezani s liječenjem zatajivanja srca iznose 2–3% ukupnih troškova zdravstvenog sustava u zemljama s visokim prihodima i procjene predviđaju njihov porast od više od 200% u sljedećih 20 godina (46).

U Republici Hrvatskoj zatajivanje srca je na 7. mjestu vodećih uzroka smrti prema zadnjim podacima iz 2013. godine, što čini udjel od 2,7% u ukupnoj smrtnosti. U ukupnom broju umrlih od ZS-a 63% su žene, smrtnost raste s dobi i najviša je u najstarijim dobnim skupinama. U dobi starijih od 65 godina 94,8% umrlih je od ZS-a, a starijih od 75 godina taj je udio 85% (74,6% umrlih muškaraca i 91,1% umrlih žena od ZS-a). Broj umrlih od ZS-a u Hrvatskoj, kao i u drugim zemljama, smatra se podcijenjenim u odnosu na stvarni broj umrlih (47).

Bolesnici sa zatajivanjem srca imaju lošu prognozu, s visokom učestalošću hospitalizacije i smrtnosti. Uvođenje tretmana temeljenih na dokazima (neurohormonalni antagonisti i uređaji koji su mogu ugrađivati u tijelo) je dovelo do smanjenja smrtnosti bolesnika, ali se i dalje 6–7% bolesnika sa stabilnim zatajivanjem srca godišnje hospitalizira (dok kod bolesnika s akutnim zatajivanjem srca ta brojka iznosi više od 25%) (3,43,48).

## **1.6. Patofiziologija**

Patofiziologija zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom je progresivne prirode; faktori rizika dovode do ozljede srčanog tkiva i posljedično do disfunkcije miokarda, koja je na početku asimptomatska, a kasnije i do pogoršanja simptoma sve dok pacijent ne razvije zatajivanje srca krajnjeg stadija. Faktori rizika su koronarne arterijske bolesti, uključujući i hipertenziju, hiperkolesterolemiju, dijabetes, pretilost, obiteljsku povijest zatajivanja srca, predispoziciju kardiomiopatijama i izlaganje kardiotoksičnim agensima (npr. alkohol, amfetamini, terapija za karcinom i radijacija) (2,39).

Do ozljede srčanog tkiva može doći kod bilo koje kardiovaskularne bolesti. Gubitak miocita i povećano naprezanje miokarda uzrokuje ekscentričnu hipertrofiju ostalih miocita, izravno i

preko neurohormonalne aktivacije, što dovodi do fibroze, progresivne dilatacije klijetke, promjene oblika lijeve klijetke iz eliptičnog u sferični oblik i često funkcionalne mitralne regurgitacije. Ove promjene, nazvane remodeliranje lijeve klijetke, rezultiraju povećanom potrošnjom kisika od strane miokarda i smanjenom učinkovitošću srčanih kontrakcija. (49) Neurohormonalna aktivacija uzrokuje zadržavanje natrija putem bubrega, preopterećenost tekućinom i edeme. Istovremena disfunkcija bubrega uzrokuje smanjeni odgovor na diuretike i pogoršane ishode, (50) isto kao i kongestija crijeva, koja dovodi do kaheksije i doprinosi aktivaciji upalnih puteva (51).

Iako je zatajivanje srca heterogeno stanje s velikim brojem različitih uzroka, oni dovode do zajedničkog konačnog puta sa sličnim mehanizmima koji postaju, barem djelomično, neovisni od prvobitnog uzroka. Neurohormonalna aktivacija ima ključnu ulogu, kao što su pokazali rezultati kliničkih istraživanja neurohormonalnih terapija (52).

Patofiziologija zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom i dalje ostaje jako diskutabilna i nedovoljno istražena tema. Abnormalnosti sistoličke funkcije su također dokazane i kod ovih bolesnika. Prema jednoj hipotezi, komorbiditeti (npr. pretilost, kronična bolest bubrega, nedostatak željeza, hipertenzija, diabetes i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)) uzrokuju proinflamatorno stanje u cijelom tijelu s proizvodnjom reaktivnih kisikovih vrsta od strane koronarnih mikrovaskularnih endotelnih stanica, smanjenje bioraspoloživosti dušikova (II) oksida i smanjenu aktivnost protein kinaze G. Ovo proinflamatorno stanje dovodi do hipertrofije miocita, hiperfosforilacije titina, povećanog odlaganja kolagena i smanjenje usklađenosti odgovora lijeve klijetke (53). Međutim, još uvijek nema dovoljno podataka da bi se konačno potvrdila ova hipoteza (54).

## **1.7. Klasifikacija simptoma**

Simptomi i znakovi (Tablica 2.) su nužni, ali ne i dovoljni za dijagnozu zatajivanja srca (2,39). Kod velikog se broja bolesnika simptomi pojavljuju tjednima i mjesecima prije uspostave dijagnoze zatajivanja srca i takvi se bolesnici često početno liječe zbog egzacerbacije KOPB-a, atipične upale pluća, općenitog smanjenja kondicije ili drugih stanja nepovezanih sa zatajivanjem srca. Liječenje bi trebalo ciljati smanjenje simptoma i poboljšavanje ishoda. Liječnikova procjena slabo korelira sa simptomima koje je pacijent prijavio, tako da se predlaže da se u kliničkoj brizi koriste podaci ishoda prijavljenih od strane

bolesnika (55). Zbog slabe osjetljivosti i specifičnosti znakova i simptoma disfunkcije srca, laboratorijske pretrage i snimanje srca su nužni u dijagnozi zatajivanja srca (3).

**Tablica 2. Simptomi i znakovi zatajivanja srca te mehanizmi njihovog nastajanja (preuzeto iz (3))**

<b>Mehanizmi</b>	
<b>Simptomi</b>	
Dispneja	Kongestija pluća uzrokovana povišenim tlakom u lijevoj pretkljetki, abnormalnosti respiratornih mišića i kemoreceptora
Ortopneja	Povećani povrat venske krvi i kongestija pluća u ležećem položaju
Paroksizmalna noćna dispneja	Isto kao i kod ortopneje uz depresiju centra za disanje
Umor	Hipoperfuzija skeletnih mišića i metaboličke abnormalnosti
Palpitacije	Tahiaritmije, smanjena tolerancija na napor
Otečenost gležnjeva	Zadržavanje tekućine
Rana sitost: abdominalna nadutost	Zadržavanje tekućine, povećani tlak u desnoj pretkljetki
Anoreksija, depresija, konfuzija	Zadržavanje tekućine, hipoperfuzija mozga
Kaheksija	Intestinalna kongestija, kronična aktivacija citokina i upalnih puteva
<b>Znakovi</b>	
Povišeni tlak u jugularnoj veni*	Povećani tlak u desnoj pretkljetki
Pomaknuti vršni otkucaj	Dilatacija lijeve klijetke
Holosistolički šum u srcu	Mitralna ili trikuspidalna regurgitacija
Treći srčani ton, galopirajući ritam	Povećani tlak u lijevoj pretkljetki
Zastoj u plućima*	Povećani tlak u lijevoj pretkljetki, kongestija pluća

Pleuralna efuzija*	Zadržavanje tekućine, povećani tlak u lijevoj ili desnoj pretkljetki
Hepatomegalija	Povećani tlak u desnoj pretkljetki
Hepatojugularni refluks	Povećani tlak u desnoj pretkljetki
Ascites	Zadržavanje tekućine, povećani tlak u desnoj pretkljetki
Periferni edem	Zadržavanje tekućine
*Ovi znakovi su procijenjeni kod bolesnika u sjedećem položaju.	

## 1.8. Dijagnoza zatajivanja srca

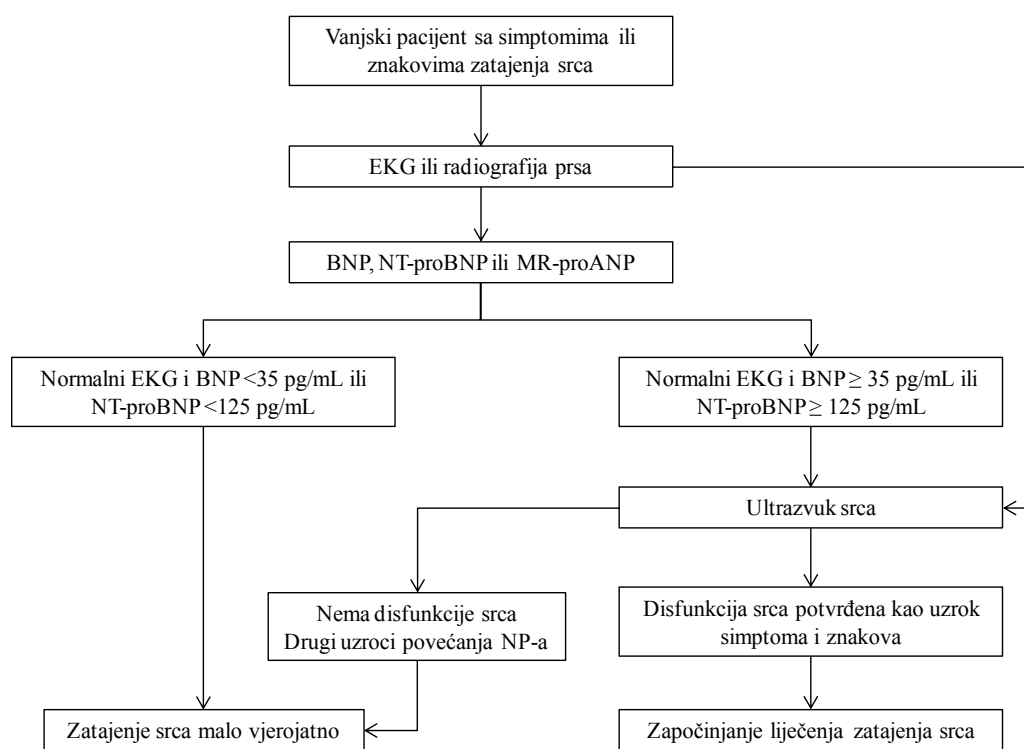
Ključni način dijagnoze zatajivanja srca je mjerenje plazmatskih koncentracija natrijuretskog peptida tipa B (engl. *B-type natriuretic peptide*, BNP) ili N-terminalnog prohormona BNP-a (NT-proBNP), koje ima odličnu osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost (2). Laboratorijska mjerenja mogu otkriti i komorbiditete koji mogu imati važne učinke na kliničku povijest zatajivanja srca (3).

Ultrazvukom srca se ne može neovisno dijagnosticirati zatajivanje srca, ali se mogu dobiti važni podaci o anatomiji i funkciji srca. Snimanje uz pomoć Dopplerova efekta i ultrazvuk pri kojem se gledaju mrlje na srcu (engl. *speckle-tracking echocardiography*) omogućavaju mjerenje deformacija srca u različitim slojevima srčanog mišića. U usporedbi s mjerenjem istisne frakcije, mjerenje globalnog napora srca manje ovisi o opterećenju srca i osjetljivije je u detekciji ranih oštećenja u sistoličkoj funkciji lijeve klijetke (56).

Ultrazvuk srca je glavni način dijagnoze zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom, a uključuje otkrivanje strukturnih abnormalnosti, hipertrofiju lijeve klijetke, povećanje lijeve pretkljetke i znakove dijastoličke disfunkcije (57). Ultrazvuk također dopušta detekciju i drugih parametara (bolesti zalistaka, funkciju desne klijetke te procjenu sistoličkog arterijskog plućnog tlaka), koji mogu utjecati na prognozu (3). Ultrazvuk tijekom tjelovježbe ili tijekom farmakološki uzrokovanog stresa je koristan za procjenu koronarnih plućnih bolesti i dijagnozu zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom u bolesnika koji su prijavili dispneju i normalnu funkciju srca u mirovanju (2).



Iako je magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) točnija, reproducibilnija i ima bolju rezoluciju od ultrazvuka, njezina upotreba je ograničena njezinom cijenom i nekompatibilnošću s nekim uređajima, uključujući mnoge ugradbene kardioverter defibrilatore (engl. *implantable cardioverter defibrillators*, ICDs) i *pacemaker*-e (58). Test koji uključuje kardiopulmunarnu tjelovježbu i hodanje 6 minuta služi za mjerenje tolerancije tjelovježbe kod bolesnika sa zatajivanjem srca koje je povezano s kvalitetom života i prognozom (2). Isto tako, vršna potrošnja kisika, minutna ventilacija i proizvodnja ugljikova dioksida tijekom tjelovježbe su značajne prognostičke varijable i koriste se kao indikatori za transplantaciju srca (59).



**Slika 1. Algoritam dijagnoze zatajivanja srca (preuzeto iz (3)).**

BNP – natrijuretski peptid tipa B, NT-proBNP – N-terminalni propeptid natrijuretskog peptida tipa B, MR-proANP – srednje regionalni pro-atrijski natriuretic peptid, EKG – elektrokardiogram, NP – natrijuretski peptidi.

## 1.9. Prevencija zatajivanja srca

Prevencija zatajivanja srca bi trebala biti glavni cilj zdravstvenih sustava. S obzirom da je zatajivanje srca konačni zajednički put skoro svih kardiovaskularnih bolesti, prevencija zatajivanja srca u velikom dijelu uključuje i prevenciju i liječenje hipertenzije i drugih faktora rizika koronarne arterijske bolesti koji se mogu modificirati (2,39). Koristi antihipertenzivne

terapije su vrlo poznati (60). U SPRINT studiji u kojoj je snižavanje sistoličkog krvnog tlaka ispod 120 mmHg kod bolesnika s hipertenzijom koji su imali visoki rizik kardiovaskularnih događaja smanjilo smrtnost, kardiovaskularne događaje i hospitalizaciju zbog zatajivanja srca, u usporedbi sa snižavanjem sistoličkog krvnog tlaka ispod 140 mmHg (61). Kod bolesnika s kardiovaskularnim faktorima rizika, ispitivanje BNP-a i liječenje bolesnika s visokim koncentracijama BNP-a antagonistima RAAS je smanjilo učestalost asimptomatske disfunkcije lijeve klijetke ili zatajivanja srca (62). Kod bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti bez sistoličke disfunkcije lijeve klijetke ili zatajivanja srca, kao i kod onih s asimptomatskog disfunkcijom lijeve klijetke, bez obzira na njezinu etiologiju, ACE inhibitori su smanjili rizik novih događaja i hospitalizacije zbog zatajivanja srca (2,39).

Lijekovi za liječenje dijabetesa uglavnom su pokazali da nemaju utjecaj na broj kardiovaskularnih događaja. Dvije važne iznimke od toga, što se tiče zatajivanja srca, su agonist glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1 agonist), liraglutid, i inhibitor natrij-glukoza kontransportera 2 (SGLT-2 inhibitor), empaglifozin. U LEADER studiji koja je uključivala 9340 bolesnika s kardiovaskularnom bolesti, kroničnom bolesti bubrega ili oboje, liraglutid je smanjio primarni ishod kardiovaskularne smrti, ne-fatalni infarkt miokarda i ne-fatalni moždani udar te sekundarne ishode kardiovaskularne smrti. Uz to, liraglutid je smanjio broj primanja u bolnicu zbog zatajivanja srca, iako ne značajno (63). U FIGHT studiji 300 bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom koji su nedavno bili hospitalizirani se nasumično dodijelilo u liraglutid ili u placebo skupinu. Nakon 6 mjeseci, nije bilo razlike između grupa ni u primarnom ishodu niti u ijednoj od njegovih komponenata, smrtnosti, rehospitalizaciji i smanjenju u NT-proBNP koncentraciji, niti u sekundarnim ishodima (64).

U EMPA-REG OUTCOME studiji 7020 bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom je bilo raspodijeljeno ili u placebo ili u empaglifozinsku skupinu (65). Empaglifozin je smanjio primarni ishod smrti od kardiovaskularnih uzroka, ne-fatalni infarkt miokarda ili ne-fatalni moždani udar 14%, kao i broj smrti povezanih s kardiovaskularnim uzrokom, broj hospitalizacija uzrokovanih zatajivanjem srca i smrtnost neovisno o uzroku. Međutim, skupine se međusobno nisu razlikovale u postotku samog ne-fatalnog infarkta miokarda i postotku moždanih udara. Ovi učinci su bili konzistentni kroz različite kategorije (povijest zatajivanja srca ili ne) i među bolesnicima koji uzimaju različite lijekove protiv zatajivanja srca ili dijabetesa (65). U studiji CANVAS (14 % HF-a na početku) primjenom kanagliflozina hospitalizacije su smanjene za 33 % (66). To je izazvalo znatan interes za SGLT2 i SGLT2/1

inhibiciju u ZS i trenutačno je u tijeku nekoliko studija kako bi se utvrdilo mogu li inhibitori SGLT2/1 u kombinaciji s diureticima poboljšati ishode u prevalenciji HF-a, bilo u bolesnika s HFrEF-om, HFmrEF-om i/ili HfpEF-om te sa šećernom bolesti ili bez nje (67,68).

Ukupno gledajući, rezultati ovih studija pokazuju učinak liraglutida na aterosklerozu i specifičniji učinak empaglifozina na zatajivanje srca, međutim, potrebne su druge studije kako bi se razjasnila vrijednost ovih lijekova u liječenju zatajivanja srca. Empaglifozin se sada preporučuje od strane smjernica Europskog kardiološkog društva za prevenciju zatajivanja srca kod bolesnika s dijabetesom (2).

Prevencija pogoršavanja zatajivanja srca i rekurentnog primanja u bolnicu kod bolesnika s ustanovljenim zatajivanjem srca i dalje predstavlja izazov. Mnogobrojni pristupi su razvijeni s različitim rezultatima, međutim istraživanja pokazuju korisnost multidisciplinarne brige (2,39). Pristup temeljen na natrijuretskom peptidu je dao kontroverzne rezultate, iako su neke studije pokazale poboljšanje preživljavanja, najviše jer su liječnici koristili primjerenije liječenje za kronično zatajivanje srca (69). Također su odobreni i ugradbeni uređaji za nadzor za pacijente sa zatajivanjem srca. Mnogi od ovih uređaja prate tlak u desnoj klijetki, lijevoj pretklijetki ili arterijski plućni tlak, (70) s pretpostavkom da će rano otkrivanje porasta tlaka punjenja lijeve klijetke dovesti do prikladnog liječenja i prevencije razvoja klinički uočljivog zatajivanja srca. Praćenje arterijskog plućnog tlaka kod kuće uređajima koji se mogu ugraditi je pokazalo smanjenje hospitalizacije i kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom, kao i kod onih s očuvanom istisnom frakcijom, s dosljednim dugoročnim koristima (71). S druge strane, mali broj konzistentnih podataka je dosad dobiven s uređajima koji prate količinu vode u plućima (72).

### **1.10. Komorbiditeti**

Prevalencija komorbiditeta kod bolesnika sa zatajivanjem srca i njihovi učinci na prognozu su u porastu, posebice kod bolesnika sa zatajivanjem srca s očuvanom istisnom frakcijom (73). Komorbiditeti su povezani s povećanom ozbiljnošću simptoma zatajivanja srca, smanjenom tolerancijom na liječenje i gorom prognozom. Međutim, komorbiditeti ne moraju imati neovisnu prognostičku vrijednost i njihovo liječenje uglavnom nije utjecalo na kliničke simptome i poboljšane ishode liječenja (3). Glavne kliničke implikacije komorbiditeta kod bolesnika sa zatajivanjem srca su prikazani u tablici 3 (2,3).

Trenutno ne postoje dokazi koji bi govorili da je u liječenju atrijske fibrilacije kod bolesnika sa zatajivanjem srca farmakološka kontrola ritma bolja od kontrole frekvencije rada srca. U kontroli frekvencije rada srca, optimalni puls bi trebao iznositi 60–110 otkucaja u minuti i amiodaron je drugi izbor nakon  $\beta$ -blokatora ili digoksina (2). Što se tiče kontrole ritma, trenutno se provode studije koje uspoređuju katetersku ablaciju s izolacijom plućne vene i farmakološku terapiju kako bi se utvrdile uloge ovih različitih pristupa (2,74).

Demografske varijable također imaju veliku ulogu kod bolesnika sa zatajivanjem srca. Stariji bolesnici sa zatajivanjem srca su češće ženske osobe i imaju karakteristične kliničke osobine, uključujući povećanu prevalenciju hipertenzije i očuvane istisne frakcije. Prognostička vrijednost nekih varijabli se također može razlikovati između starijih i mlađih bolesnika (75).

**Tablica 3. Komorbiditeti povezani sa zatajivanjem srca**

Pretrage		Prognostička vrijednost	Terapijske implikacije
<b>Kardiovaskularni</b>			
Atrijska fibrilacija	EKG, holter	Da, ali ne nezavisno	Da
Ventrikularne aritmije	EKG, holter	U slučaju opasnosti po život	Da
Bradikardije	EKG, holter	U slučaju opasnosti po život	Da
Koronarna arterijska bolest	EKG, ultrazvuk srca, test opterećenja	Da	Da, ugrađivanje šanta koronarne arterije smanjuje 10-godišnji mortalitet i hospitalizaciju uzrokovanu zatajivanjem srca u usporedbi s farmakološkim liječenjem
Hipertenzija	Laboratorijske, snimanje srca	Da	Da
Bolest zalistaka			
Mitralna regurgitacija	Ultrazvuk srca	Da	Nepoznato
Stenoza aorte	Ultrazvuk srca	Da	Da
Trikuspidalna regurgitacija	Ultrazvuk srca	Da	-
Moždani udar	-	Da	Ne
<b>Ne-kardiovaskularne</b>			
Dijabetes	Serumska glukoza, glikozilirani hemoglobin	Da, neovisno	Da, većina antidijabetika, osim metformina, a uključujući inzulin može pogoršati simptome zatajivanja srca; liraglutid smanjuje kardiovaskularne događaje; empaglifozin smanjuje zatajivanje srca kod bolesnika s rizikom kardiovaskularnih događaja
Hiperlipidemija	Serumski kolesterol, trigliceridi	Da	Ne
Anemija	Serumski hemoglobin	Da, nesigurno ako neovisno	Bez učinka na ishode i mogući porast tromboemboličkih događaja s rekombinantnim humanim eritropoetinom

Nedostatak željeza	Željezo, zasićeni transferin, feritin, hepcidin	Da	Liječenje željezo (III) karboksimaltozom je učinkovito za simptome, klasu funkcionalnosti i hospitalizaciju uzrokovanu zatajivanjem srca
Disfunkcija bubrega i pogoršanje funkcije bubrega	Serumski kreatinin, cistatin-c, markeri tubularne ozljede	Da, ali mora se isključiti porast serumskog kreatinina uzrokovan prekomjernom diurezom, hipotenzijom ili početkom korištenja ACE inhibitora ili ARB	Da, diuretici su manje učinkoviti; ACE inhibitori, ARB, MRA i tiazidi su kontraindicirani pri ozbiljnoj disfunkciji bubrega; doziranje digoksina mora biti pažljivo praćeno; novi oralni antikoagulansi su kontraindicirani ili je potrebno ponovno podešavanje doze
Poremećaj elektrolita	Serumski natrij, kalij, klorid, magnezij	Da	Da, za ACE inhibitore ili ARB i MRA je možda potrebno ponovno podešavanje doze ili njihovo ukidanje, lijekovi za vezanje kalija bi mogli biti korisni
Kaheksija	Tjelesna težina, serumski albumin, krvni dušik iz uree	Da	Nepoznato
Pretilost	Tjelesna težina	Da	Nepoznato
Disfunkcija jetre	Serumske transaminaze, bilirubin, alkalne fosfataze, $\gamma$ -glutamyltranspeptidaza	Da	Nepoznato
Kronična opstruktivna plućna bolest	Testiranje plućne funkcije	Da	$\beta$ -blokatori su kontraindicirani kod bronhijalne astme. Trebaju se razmotriti drugi lijekovi za snižavanje pulsa ako je broj otkucaja u minuti $\geq 70$
Poremećaj disanja u snu	Praćenje spavanja	Da	Adaptivna servoventilacija je povećala mortalitet bolesnika s predominantnom centralnom apnejom u snu
Depresija	-	Da	Ne
Infekcije	C-reaktivni protein, prokalcitonin	Da	Nepoznato
EKG – elektrokardiogram, ACE – angiotenzin konvertirajući enzim, ARB – Blokator receptora za angiotenzin, MRA – antagonist receptora za mineralokortikoide			

## **1.11. Lijekovi u liječenju kroničnog zatajivanja srca**

### **1.11.1. Lijekovi koji smanjuju smrtnost – djelovanje na remodeliranje miokarda**

#### ***1.11.1.1. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima***

Dokazano je da ACE inhibitori smanjuju smrtnost kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom i preporučena je njihova upotreba kod svim simptomatskih bolesnika osim ako nisu kontraindicirani ili se ne mogu podnositi. ACE-inhibitori sprečavaju konverziju angiotenzina I u angiotenzin II (snažni vazokonstriktor), povećavaju razinu renina u plazmi, što na kraju dovodi i do manje sekrecije aldosterona. Premda vjerojatno svi ACE-inhibitori imaju isti učinak u liječenju kroničnoga zatajivanja srca, preporuka je primjenjivati one čije su ciljne doze ispitane u velikim kliničkim ispitivanjima (76). U smjernicama ESC-a se koriste sljedeći ACEI: enalapril, ramipril, kaptopril, trandolapril i lizinopril s napomenom da su kod lizinoprila potrebene visoke doze iako optimalna doza nije utvrđena. ACE inhibitori bi se trebali koristiti u najvećoj dozi koja se može podnositi kako bi se postigla adekvatna inhibicija RAAS sustava. Za enalapril je to 20 mg dva puta dnevno, za ramipril 10 mg dnevno, kaptopril 50 mg tri puta dnevno, trandolapril 4 mg dnevno i lizinopril 20-35 mg dnevno (2). Postoje dokazi da u kliničkoj praksi većina bolesnika prima suboptimalne doze ACE inhibitora (77). ACE inhibitori su također preporučeni kod bolesnika s asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke kako bi se smanjio rizik razvijanja zatajivanja srca, hospitalizacije zbog zatajivanja srca i smrti (2).

#### ***1.11.1.2. $\beta$ -blokatori***

$\beta$ -blokatori smanjuju smrtnost kod bolesnika sa zatajivanjem srca. To rade inhibicijom simpatičke aktivnosti što dovodi do neurohormonalne modifikacije, poboljšanja istisne frakcije lijeve klijetke, prevencije aritmija i, posljedično, smanjena iznenadne srčane smrti (76). Općenito se smatra da su  $\beta$ -blokatori i ACE inhibitori komplementarni i terapija se može započeti čim se dijagnosticira zatajivanje srca sa smanjenom istisnom frakcijom (2). Trenutno nema dokaza za započinjanjem terapije  $\beta$ -blokatorima prije terapije ACE inhibitora (19). U smjernicama ESC-a se nalaze  $\beta$ -blokatori koji su potvrđeni studijama a to su: bisoprolol, karvedilol, metoprolol s produljenim oslobađanjem i nebivolol s napomenom da on nije pokazao smanjenje kardiovaskularne ili ukupne smrtnosti u bolesnika sa zatajivanjem srca. Terapija  $\beta$ -blokatorima se može započeti kod klinički stabilnih bolesnika s niskom dozom i doza se postepeno povećava do najviše doze koja se može podnositi. Tako su ciljne doze za bisoprolol 10 mg dnevno, za karvedilol 25 mg 2 puta dnevno, za

metoprolol 200 mg dnevno i nebivolol 10 mg dnevno. Meta-analiza studija  $\beta$ -blokatora kod zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom nije pokazala nikakav učinak smanjenja hospitalizacija i smrtnosti kod bolesnika koji imaju i atrijsku fibrilaciju, (78) ali s obzirom da niti ne povećavaju rizik, ne postoje različite smjernice s obzirom na frekvenciju srčanog ritma.  $\beta$ -blokatori su također preporučeni kod bolesnika s poviješću infarkta miokarda i asimptomatskom sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke kako bi smanjili rizik smrti (2).

#### ***1.11.1.3. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora***

MRA (spironolakton i eplerenon) blokiraju receptore za koje se vežu aldosteron i, s različitim stupnjem afiniteta, drugi steroidni hormoni (npr. kortikosteroidi i androgeni). Blokada aldosterona prevenira remodelaciju klijetke i odlaganje kolagena kod bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke. MRA su preporučeni kod svih simptomatskih bolesnika (unatoč liječenju ACE inhibitorima i  $\beta$ -blokatorom) sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom i istisnom frakcijom lijeve klijetke (engl. *left ventricle ejection fraction*, LVEF)  $\leq 35\%$ , s ciljem smanjivanja smrtnosti i hospitalizacije. Prema smjernicama ESC-a, ciljne doze eplerenona i spironolaktone su 50 mg dnevno za oba. Treba se posvetiti posebna pažnja kad se MRA primjenjuju kod bolesnika s narušenom funkcijom bubrega i kod pacijanata sa serumskim koncentracijama kalija  $>5,0$  mmol/L (2). Postojeće smjernice ne prave razliku između spironolaktone i eplerenona, no valja naglasiti da je spironolakton, za razliku od eplerenona, neselektivan u blokadi mineralokortikoidnih receptora pa zbog vezanja na glukokortikoidne ili androgene receptore ima više nuspojava kao što su ginekomastija kod muškaraca i menstrualni poremećaji kod žena, što je zabilježeno u RALES studiji (21).

#### ***1.11.1.4. Blokator angiotenzinskog receptora i inhibitor neprilizina***

LCZ696 je prvi lijek iz klase ARNI i to je molekula koja je kombinacija valsartana i sakubitрила. Inhibicijom neprilizina, degradacija natrijuretskih peptida, bradikininina i ostalih peptida je usporena. Fiziološki učinci cirkulirajućeg natrijuretskog peptida tipa A (engl. *A-type natriuretic peptide*, ANP) i BNP se očituju vezanjem za receptore za natrijuretske peptide i povećanom sintezom cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) te na taj način povećavaju diurezu, natrijurezu i relaksaciju miokarda te sprječavaju remodeliranje srca. ANP i BNP također inhibiraju sekreciju renina i aldosterona. Selektivna blokada angiotenzinskog receptora tipa 1 (AT1 receptora) smanjuje vazokonstrikciju, zadržavanje natrija i vode te hipertrofiju miokarda. Ciljna doza sakubitрил/valsartana prema smjernicama iznosi 97/103 mg dva puta dnevno (2).



Nedavna studija usporedbe dugoročnih učinaka sakubitril/valsartana i ACE inhibitora enalapрила na smrtnost bolesnika s ambulatornim, simptomatskim zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom s LVEF  $\leq 40\%$  (promijenjeno na  $\leq 35\%$  tijekom studije), povišenim plazmatskim koncentracijama natrijuretskih peptida (BNP  $\geq 150$  pg/mL ili NT-proBNP  $\geq 600$  pg/mL ili, ako su bolesnici bili hospitalizirani zbog zatajivanja srca u proteklih 12 mjeseci, BNP  $\geq 100$  pg/mL ili NT-proBNP  $\geq 400$  pg/mL) i s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> tjelesne površine, koji su mogli podnositi odvojena razdoblja liječenja enalaprilom (10 mg dvaput dnevno) i sakubitril/valsartanom (97/103 mg dvaput dnevno) tijekom „run-in“ razdoblja. U ovoj je populaciji sakubitril/valsartan pokazao bolje rezultate od enalapрила u smanjivanju hospitalizacija zbog zatajivanja srca, kardiovaskularne smrtnosti i sveukupne smrtnosti, (29) te je stoga sakubitril/valsartan preporučen kod bolesnika koji odgovaraju ovom profilu.

Da bi se smanjio rizik angioedema uzrokovanog preklapanjem inhibicije ACE i neprilizina, uzimanje ACE inhibitora se mora prekinuti najmanje 36 sati prije započinjanja terapije sakubitril/valsartanom. Kombinirana terapija ACE inhibitorom i sakubitril/valsartanom je kontraindicirana. Također postoji dodatna zabrinutost zbog učinka ARNI na degradaciju  $\beta$ -amiloidnog peptida u mozgu, što bi teoretski moglo ubrzati odlaganje amiloida (79). Međutim, nedavna 14-dnevna studija sa zdravim dobrovoljcima je pokazala povišenje koncentracije  $\beta$ -amiloidnog proteina u topljivom, ali ne u taložljivom obliku, što će, ako će biti potvrđeno u dužem vremenskom razdoblju kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom, upućivati na sigurnost primjene sakubitril/valsartana (80). Dugoročna sigurnost sakubitril/valsartana se još uvijek mora utvrditi (2).

#### ***1.11.1.5. Inhibitor $I_f$ kanala***

Ivabradin usporava rad srca inhibicijom ionskih  $I_f$  kanala u sinusnom čvoru i stoga bi se trebao koristiti samo kod bolesnika u sinusnom ritmu. On također smanjuje konačnu točku smrtnosti i hospitalizaciju zbog zatajivanja srca bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom i LVEF  $\leq 35\%$ , u sinusnom ritmu i s  $\geq 70$  otkucaja srca u minuti koji su bili hospitalizirani zbog zatajivanja srca u proteklih 12 mjeseci, primaju terapiju  $\beta$ -blokatora, ACE inhibitora (ili ARB) i MRA (37). Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) je odobrila korištenje ivabradina u Europi kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom s LVEF  $\leq 35\%$  i u sinusnom ritmu s otkucajima srca u mirovanju  $\geq 75$  otkucaja u minuti, jer je u ovoj skupini ivabradin pokazao korisnost u preživljavanju (81).

#### ***1.11.1.6. Blokatori receptora angiotenzina tipa II***

ARB su preporučeni samo kao alternativa kod bolesnika koji su intolerantni na ACE inhibitore. Dokazano je da kandesartan smanjuje kardiovaskularnu smrtnost. Valsartan je pokazao učinak smanjenja hospitalizacija zbog zatajivanja srca (ali ne i na hospitalizacije neovisnih o uzroku) kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom koji već uzimaju ACE inhibitore (25).

Službeno stajalište EMA-a je da koristi kombinacije ACE inhibitor/ARB za zatajivanje srca sa smanjenom istisnom frakcijom nadmašuju rizike samo u odabranoj skupini bolesnika kod kojih su drugi načini liječenja neprikladni. Stoga, ARB su indicirani za terapiju zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom samo kod bolesnika koji ne podnose ACE inhibitore zbog ozbiljnih nuspojava. Kombinacija ACE inhibitor/ARB bi trebala biti ograničena na pacijente sa simptomatskim zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom koji već uzimaju  $\beta$ -blokator i koji ne podnose MRA, i moraju biti pod strogim nadzorom. U smjernicama ESC-a, ARB-ovi koji se preporučuju su kandesartan s ciljnom dozom od 32 mg dnevno, valsartan s ciljnom dozom od 160 mg dva puta dnevno i losartan s ciljnom dozom od 150 mg dnevno s napomenom da losartan nije pokazao smanjenje kardiovaskularne i ukupne smrtnosti u bolesnika sa zatajivanjem srca (2).

### **1.11.2. Lijekovi koji olakšavaju simptome – djelovanje na hemodinamiku**

#### ***1.11.2.1. Diuretici***

Diuretici se preporučuju s ciljem smanjenja znakova i simptoma kongestije kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom, ali njihovi učinci na smrtnost nisu ispitani u randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Meta-analize su pokazale da kod bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca diuretici Henleove petlje i tiazidni diuretici smanjuju rizik pogoršanja zatajivanja srca u usporedbi s placebom, a u usporedbi s aktivnom kontrolom, diuretici povećavaju kapacitet za tjelovježbu (82).

Diuretici Henleove petlje (furosemid i torasemid) izazivaju intenzivniju i kratkotrajniju diurezu od tiazidnih diuretika (hidroklorotiazid i klortalidon), iako djeluju sinergistički te se njihova kombinacija može koristiti kod rezistentnih edema. Međutim, u takvim slučajevima su nuspojeve vjerojatnije te bi se takve kombinacije trebale koristiti s oprezom. Cilj terapije diureticima je postizanje i održavanje euvolemije s najmanjom mogućom dozom. Doza diuretika se treba podešavati tijekom vremena prema individualnim potrebama. Kod asimptomatskih euvolemičnih ili hipovolemičnih bolesnika se upotreba diuretika može (nakratko) prekinuti. Bolesnici se isto mogu

obučiti da sami podešavaju dozu diuretika prateći znakove ili simptome kongestije te mjerenjem tjelesne težine (2).

#### ***1.11.2.2. Kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata***

Nema jasnih dokaza koja bi opravdavala korištenje ove fiksne kombinacije kod svih bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom. Dokazi o kliničkoj učinkovitosti ove kombinacije su oskudni i dolaze iz male randomizirane studije koja je provedena samo na muškarcima, i to prije upotrebe ACE inhibitora ili  $\beta$ -blokatora za liječenje zatajivanja srca (11). Randomizirana studija ljudi afričkog podrijetla koja je slijedila je pokazala da dodatak kombinacije hidralazina i izosorbid dinitrata konvencionalnoj terapiji (ACE inhibitor,  $\beta$ -blokator i MRA) smanjuje smrtnost i hospitalizacije uzrokovane zatajivanjem srca kod bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom i simptomima klase NYHA III-IV (83). Rezultati ove studije se mogu teško prenijeti na pacijente drugih rasa ili antičkog podrijetla (2).

Nadalje, kombinacija hidralazina i izosorbid dinitrata se može razmatrati kod simptomatskih bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom koji ne mogu podnositi ni ACE inhibitore ni ARB (ili su kontraindicirani) kako bi se smanjila smrtnost. Međutim, ova preporuka se temelji na rezultatima V-HeFT I studije, u kojoj su bili simptomatski bolesnici koji su primali samo terapiju digoksinom i diureticima (11).

#### ***1.11.2.3. Digoksin i drugi glikozidi naprstka***

Digoksin je bio lijek prvog izbora dugi niz godina, sve dok istraživanje DIG skupine 1997. godine nije dokazalo da lijek ne smanjuje smrtnost kod bolesnika u stupnju III./IV. prema NYHA s vrijednostima LVEF  $\leq 40\%$  ili u onih u II. stupnju prema NYHA klasifikaciji s LVEF  $\leq 30\%$  neovisno o prisutnosti fibrilacije atrijske, iako doprinosi smanjenju simptoma i učestalosti bolničkog liječenja (84).

Digoksin se može razmotriti kod bolesnika sa sinusnim ritmom i simptomatskim zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom kako bi se smanjio rizik hospitalizacije (i hospitalizacije neovisne o uzroku i one zbog zatajivanja srca), iako njegovi učinci nisu ispitani uz primjenu  $\beta$ -blokatora. Učinci digoksina kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom i fibrilacijom atrijske nisu ispitani u randomiziranim kliničkim studijama, a nedavna studija ukazuje na potencijalno veći rizik smrtnosti i hospitalizacija zbog zatajivanja srca kod bolesnika s atrijskom fibrilacijom

koji uzimaju digoksin (85). Međutim, druga meta-analiza tu povezanost negira, tako da još nema konačnog odgovora na ovo pitanje (86).

Kod bolesnika s asimptomatskim zatajivanjem srca i atrijskom fibrilacijom, digoksin može biti koristan da uspori ubrzani ritam klijetke, ali je preporučen samo u terapiji zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom s atrijskom fibrilacijom s ubrzanim ritmom klijetke kad druge terapijske opcije ne mogu biti primijenjene (2). Optimalni ritam klijetke kod bolesnika sa zatajivanjem srca i fibrilacijom atrijske još nije utvrđen, ali dokazi sugeriraju da bi kontrola ritma mogla biti i štetna. Ritam klijetke u mirovanju od 70 do 90 otkucaja u minuti je preporučen na temelju trenutnih saznanja, iako jedna studija govori da bi i ritam do 110 otkucaja u minuti mogao biti prihvatljiv (87).

Digoksin je povezan i s poboljšanjem bubrežne funkcije, procijenjeno porastom glomerularne filtracije za 20%. Stoga se za razliku od inhibitora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, može primijeniti u bolesnika s graničnom funkcijom bubrega bez rizika od daljnjeg oštećenja bubrega (88). Glikozidi naprstka bi se uvijek trebali propisivati pod nadzorom specijalista zbog svoje uske terapijske širine.

#### ***1.11.2.4. $\omega$ -3 masne kiseline***

$\omega$ -3 masne kiseline su pokazale mali učinak kod bolesnika sa zatajivanjem srca. Preparati s  $\omega$ -3 masnim kiselinama se međusobno razlikuju u sastavu i dozi. Samo preparati s eikozapentaenskom kiselinom (engl. *eicosapentaenoic acid*, EPA) i dokozaheksaenskom kiselinom (engl. *docosahexaenoic acid*, DHA) u obliku etilnih estera od najmanje 85% (850 mg/g) su pokazali učinak na kumulativnu konačnu točku kardiovaskularne smrti i hospitalizaciju. Preparati s  $\omega$ -3 masnim kiselinama koje sadrže <850 mg/g nisu pokazali nikakve učinke ni kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom niti s post-miokardialnim infarktom (89). Preparati koji sadrže 850–882 mg EPA i DHA u obliku etilnih estera u prosječnom omjeru 1:1,2 mogu biti razmotreni kao adjuvantna terapija kod bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom koji već primaju optimiranu preporučenu terapiju s ACE inhibitorom (ili ARB),  $\beta$ -blokatorom i MRA (2).

## 1.12. Liječenje zatajivanja srca

### 1.12.1. Liječenje kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom

Glavni je cilj farmakoterapije smanjenje simptoma (uključujući i rizik hospitalizacije), prevencija komplikacija, usporenje pogoršanja ili oporavljanje funkcije miokarda te smanjenje smrtnosti, odnosno produljivanje života bolesnika. Dok je početni cilj farmakoterapije smanjenje simptoma, njezina adekvatna primjena uz prilagođivanje doza lijekova do maksimalnih koje bolesnik podnosi, dovodi do maksimalne kliničke koristi, a to je produljenje života bolesnika uz minimum komplikacija (76).

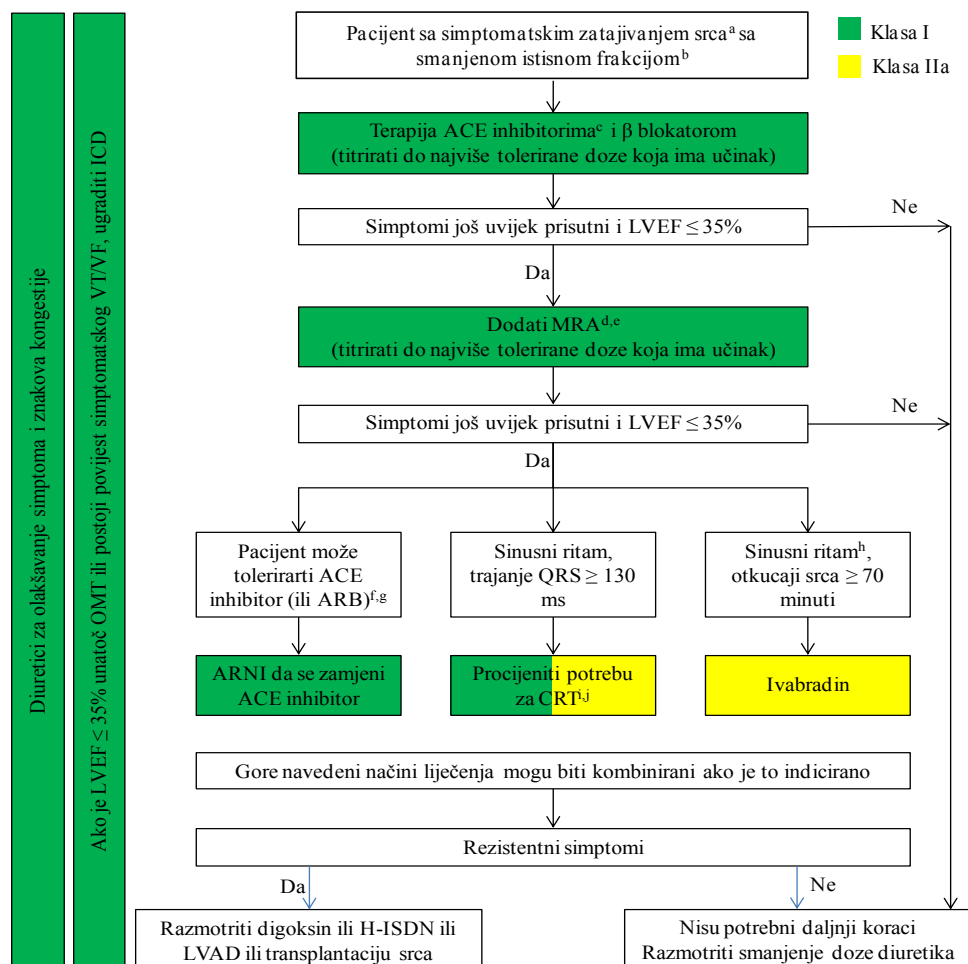
Liječenje zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom se utemelji na neurohormonalnim antagonistima kako bi se poboljšali ishodi, i diureticima, kako bi se olakšali simptomi povezani s kongestijom. Neurohormonalni antagonisti su osnova medicinskog liječenja zatajivanja srca, a uključuju ACE inhibitore, ARB,  $\beta$ -blokatore, MRA i, temeljeno na nedavnim podacima, ARNI, od kojih su svi pokazali poboljšano preživljavanje (2,39,90). Smanjivanje frekvencije rada srca s ivabradinom je indicirano kod bolesnika s istisnom frakcijom  $\leq 35\%$ , perzistentnim simptomima, sinusnim ritmom i frekvencijom rada srca  $\geq 70$  otkucaja u minuti, unatoč najvećim mogućim dozama  $\beta$ -blokatora, ACEI/ARB i MRA (2,90). U SHIFT studiji koja je uključivala 6558 bolesnika s ovim karakteristikama, ivabradin je smanjio primarnu konačnu točku kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca za 18%, s 26%-tnim smanjenjem hospitalizacije ili smrti uzrokovane samim zatajivanjem srca, ali bez značajnog učinka na samu kardiovaskularnu smrt (91).

Upotreba kombiniranog ARNI-ja sakubitril/valsartan za kronično zatajivanje srca sa smanjenom istisnom frakcijom je podržano i rezultatima PARADIGM-HF studije (29). U toj je studiji kombinacija sakubitril/valsartan s obzirom na enalapril smanjila kombiniranu primarnu konačnu točku kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca 20%, kao i njegove individualne komponente i smrtnost neovisno o uzroku. U usporedbi s enalaprilom, sakubitril/valsartan se dobro podnosio, unatoč povećanoj incidenciji hipotenzije (14,0% s obzirom na 9,2% kod enalapрила), s manjim postotkom povećanja serumskih koncentracija kreatinina i kalija ili prijavljenog kašlja. Nadalje, incidencija angioedema je bila 0,4% kod sakubitril/valsartana (s obzirom na 0,2% kod enalapрила) (52). S obzirom na dizajn studije i tzv. „run-in“ razdoblje, objavljene stope nuspojava vjerojatno podcjenjuju stope nuspojava u kliničkoj praksi, tako da bi se trebalo više pažnje posvetiti hipotenziji kod starijih bolesnika i mogućim angioedemima kod tome podložnoj populaciji (npr. kod crne i žute rase). Prema rezultatima PARADIGM-HF studije sakubitril/valsartan bi se trebao koristiti kao zamjena za ACE inhibitore ili ARB kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom i perzistentnim simptomima (2,90). Prijašnja zabrinutost u vezi inhibicije neprilizina, koja uključuje povećanu koncentraciju  $\beta$ -amilodnog

proteina u središnjem živčanom sustavu (mogući faktor rizika za Alzheimerovu demenciju) se još uvijek moraju razjasniti u drugim studijama (92). U skladu s uključenim kriterijima PARADIGM-HF studije, sakubitril/valsartan bi se mogao koristiti kod bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitore ili ARB-ove kao njihova zamjena (slika 2). Kako bi se smanjio rizik angioedema, razdoblje od 36 sati je nužno kako bi se ACE inhibitor uklonio iz sustava (3).

Digoksin i oralni vazodilatatori (nitrati i hidralazin) još uvijek mogu biti korisni kod bolesnika koji imaju simptome unatoč liječenju s različitim dostupnim lijekovima i uređajima te bi daljnji dokazi o njihovoj efikasnosti i sigurnosti u suvremenoj eri liječenja zatajivanja srca bili korisni. Algoritam liječenja za pacijente sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom je prikazan na slici 2 (2).

Optimalno liječenje zatajivanja srca često zahtjeva multidisciplinarni tim. Programi upravljanja liječenjem moraju osigurati prikladnu edukaciju za pacijenta i njihovu obitelj, potporu pacijentu nakon otpuštanja iz bolnice, procjenu suradljivosti pacijenta u liječenju, dijetetske savjete, ranu detekciju znakova dekompenzacije i lako dostupan pristup zdravstvenim uslugama. Iako je formalna demonstracija efikasnosti kroz randomizirana klinička ispitivanja često teška, klinički učinak ovih programa je široko prepoznat i trebao bi biti implementiran kod svih bolesnika, posebice kod onih s niskom društvenom potporom (2,39). Osnovne mjere, kao što su ograničavanje unosa natrija i izvođenje aerobnih vježbi, su važne. Redovita tjelovježba može poboljšati kliničke simptome i funkcionalni kapacitet, a može i smanjiti rehospitalizaciju (2,3).



**Slika 2. Terapeutski algoritam za liječenje zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom (preuzeto iz (2))**

Zelena boja pokazuje preporuke za klasu I, žuta boja pokazuje preporuke za klasu IIa, ACE – angiotenzin kovertirajući enzim, ARB – blokator receptora za angiotenzin, ARNI - blokator angiotenzinskog receptora i inhibitor neprilizina, BNP – natrijuretski peptid tipa B, CRT – srčana resinkronizacijska terapija, H-ISDN – hidralazin i izosorbid dinitrat, ICD – ugradbeni kardioverter defibrilator, LVAD – uređaj za pomoć lijevoj klijetki, LVEF – istisna frakcija lijeve klijetke, OMT – optimalna medicinska terapija, VF – ventrikularna fibrilacija, VT – ventrikularna tahikardija. <sup>a</sup>NYHA klasa II-IV. <sup>b</sup>LVEF < 40%. <sup>c</sup>Ako se ACE inhibitor ne može podnositi ili je kontraindiciran, koristiti ARB. <sup>d</sup>Ako se MRA ne može podnositi ili je kontraindiciran, koristiti ARB. <sup>e</sup>S hospitalizacijom zbog zatajivanja srca u zadnjih 6 mjeseci ili s povišenim natrijuretskim peptidima (BNP >250 pg/mL ili NT-proBNP >500 pg/mL kod muškaraca i 750 pg/mL kod žena). <sup>f</sup>S povišenim plazmatskim koncentracijama natrijuretskog peptida (BNP ≥150 pg/mL ili plazmatski NT-proBNP ≥600 pg/mL ili ako je hospitalizacija zbog zatajivanja srca unutar godine dana bila s BNP ≥100 pg/mL ili s plazmatskim NT-proBNP ≥400 pg/mL. <sup>g</sup>U dozama ekvivalentima enalaprilu 10 mg dvaput na dan. <sup>h</sup>S hospitalizacijom zbog zatajivanja srca u prošloj godini. <sup>i</sup>CRT je preporučen ako je QRS ≥130 ms i prisutan je blok lijeve grane snopa (u sinusnom ritmu). <sup>j</sup>CRT bi trebao biti razmotren ako je QRS ≥130 ms s blokom koji nije u lijevoj grani snopa (u sinusnom ritmu) ili za pacijente s atrijskom fibrilacijom.

### **1.12.2. Liječenje uznapredovalog zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom**

Bolesnici s uznapredovalim zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom imaju značajne simptome i ozbiljnu disfunkciju srca unatoč optimalnom liječenju lijekovima i uređajima (93,94). Ovi su bolesnici kandidati za transplantaciju srca kad ona nije kontraindicirana godinama ili velikim komorbiditetima. LVAD se danas koriste ne samo kao privremena pomoć do transplantacije nego i kao terapija. Stopa preživljavanja bolesnika nakon dvije godine od implantacije LVAD-a iznosi 78% kod bolesnika kod koji je uređaj ugrađen privremeno do operacije, dok je ta stopa 61–62% kod bolesnika kod kojih je uređaj ugrađen kao dio konačne terapije (95,96). Pozitivni ishodi su također pokazani i za LVAD-ove kod bolesnika s ne-inotropno ovisnim zatajivanjima srca s malom tolerancijom na tjelovježbu (97). Prestanak funkcioniranja desne klijetke, infekcije, krvarenje i tromboemboličke komplikacije ostaju osnovna ograničenja LVAD-ova, ali i ti nedostaci bi se idućih godina trebali ublažiti (98).

### **1.12.3. Liječenje zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom**

Zatajivanje srca s očuvanom sistoličkom funkcijom (HF<sub>r</sub>EF) izgleda da ima različit epidemiološki i etiološki profil u odnosu na HF<sub>r</sub>EF. Ti bolesnici su stariji, češće su ženskog spola i prekomjerne tjelesne mase, u odnosu na osobe s HF<sub>r</sub>EF-om. Čini se da rjeđe imaju koronarnu arterijsku bolest, a češće arterijsku hipertenziju i fibrilaciju atrijske. Bolesnici s HF<sub>r</sub>EF-om imaju bolju prognozu u odnosu na one s HF<sub>r</sub>EF-om (99,100).

U terapiji zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom, nijedna terapija nije imala konačne korisne učinke na krajnje ishode te je stoga glavni cilj kod takvih bolesnika olakšavanje simptoma. Diuretici su glavna terapija kod bolesnika sa znakovima kongestije, ali se također mora paziti da se previše ne smanji punjenje lijeve klijetke. Ispravno liječenje hipertenzije, koronarne arterijske bolesti i fibrilacije pretklijetke ostaju najbolje mjere u liječenju bolesnika s ovim komorbiditetima (2,39). Iako nijedan način liječenja nije utjecao na smrtnost ili simptome, u nekim se studijama stopa hospitalizacije povezane sa zatajivanjem srca smanjila (2). U TOPCAT studiji, spironolakton je smanjio broj hospitalizacija uzrokovanih zatajivanjem srca, s boljim rezultatima uočenim kod bolesnika koji su uvedeni u studiju na temelju njihove koncentracija BNP-a i kod bolesnika iz Sjeverne i Južne Amerike. U analizi podgrupa koja je isključila pacijente uključene u studiju u Rusiji i Gruziji, spironolakton je značajno snizio smrtnost neovisno o uzroku, kardiovaskularnu smrt i hospitalizacije uzrokovane zatajivanjem srca (101).

U PARAMOUNT studiji koja je ispitala učinkovitost i sigurnost sakubitril/valsartana u usporedbi s valsartanom kod bolesnika sa zatajivanjem srca uz LVEF  $\geq 45\%$  te povišenim proBNP-om. Ispitivani lijek doveo je do značajnog smanjenja NT-proBNP-a u odnosu na valsartan (56).



Iako je ostvaren napredak u razumijevanju fenotipova zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom, potrebno je poboljšati karakterizaciju ovih bolesnika kako bi se poboljšao odabir farmakološkog liječenja na temelju srčanih i ne-srčanih komorbiditeta (npr. hipertenzija, koronarna arterijska bolest, disfunkcija desne klijetke, povećani plućni arterijski tlak) (102,103). Većina ispitivanih lijekova za liječenje zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom djeluje na dostupnost cGMP-a i dušikova (II) oksida. Trenutno se provodi PARAGON-HF studija sa sakubitril/valsartanom, dok je faza 2b s verikiguatom završila (104). Povoljni rezultati su dobiveni u inicijalnim studijama s anorganskim nitritima, (105) za razliku od nitrata, što je moguće posljedica nedostatka tahifilakse i smanjenog oksidativnog stresa (106).

#### **1.12.4. Budući smjerovi terapije**

U posljednje su se vrijeme razvili i kombinirani pristupi liječenju zatajivanja srca. Kao što je već rečeno, odlični rezultati dobiveni s sakubitril/valsartanom pokazuju da još uvijek postoji mjesta za poboljšanje kontrole neurohormonalne aktivacije (29).

U usporedbi sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom, zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom je značajno manje istraženo i u smislu patofiziologije i u smislu liječenja. S obzirom da je zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom posljedica hipertenzije, metaboličkog sindroma i drugih čimbenika, dolazi do zadebljanja stijenke srca s očuvanom snagom kontrakcije. Iz toga slijedi da liječenje ovog oblika zatajivanja srca predstavlja različite izazove od onih kod zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom, posebice kako poništiti učinak hipertrofije srca zbog povećanog tlaka. Zbog toga se još uvijek čeka lijek koji bi mogao zadovoljiti potrebe terapije ovog tipa zatajivanja srca (107).

U tom pogledu se trenutno ispituje sakubitril/valsartan. Podaci iz faze II kliničkog ispitivanja pokazuju da ovaj ARNI smanjuje koncentraciju NT-proBNP i volumen lijeve pretklijetke kod bolesnika sa zatajivanjem srca s očuvanom istisnom frakcijom (108). Isto tako, PARAGON-HF studija koja je u tijeku, će ispitati učinkovitost i sigurnost primjene sakubitril/valsartan-a u usporedbi s valsartanom u ovoj indikaciji (111).

Verikigvat je stimulator topljive gvanilat ciklaze koji povećava proizvodnju dušikova (II) oksida. Verikigvat je ispitan u II fazi kliničkih istraživanja kod bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom ili očuvanom istisnom frakcijom i trenutno se ispituje u velikoj fazi III kod bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom (VICTORIA, NCT02861534) (3,112).

Kao što je već rečeno, do danas nijedna inotropna terapija nije pokazala poboljšanje ishoda; štoviše, većina studija je pokazala povećanje nuspojava i smrtnosti kod ovih lijekova. Ove nuspojave su

vjerojatno povezane s mehanizmima djelovanja tradicionalnih inotropnih agenasa, koji indirektno povećavaju kontraktilnost povećanjem unutarstanične koncentracije kalcija za razliku od izavnog poticanja efikasnije kontrakcije (110). Omekamtiv mekarbil, aktivator miozina u srčanom mišiću, koji izravno poboljšava funkciju srca, je pokazao povoljne rezultate u inicijalnim studijama. U studiji od 450 bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom (COSMIC-HF) kroz 20 tjedana, omekamtiv mekarbil je smanjio dimenzije i volumen klijetke, povećao udarni volumen i istisnu frakciju i smanjio broj otkucaja srca u minuti te koncentraciju NT-proBNP-a (111). Rezultati jedine studije koja je mjerila efikasnost prijenosa gena adenovirusom posredovane sarkoplazmatske retikularne kalcijske ATP-aze za liječenje kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom nisu bili ni pozitivni ni negativni, iako je moguće da je do ovakvih rezultata doveli i tehnički problemi (112). Regenerativna terapija srca, temeljena na pristupima dostave stanica ili *in situ* reprogramiranja endogenih fibroblasta srca se također značajno istražuje. Male kliničke studije su već izvedene, a veće su u pripremi (113).

Hiperkalijemija često može ograničiti upotrebu inhibitora RAAS sustava (114). U takvim slučajevima bi mogli pomoći lijekovi koji vežu kalij u gastrointestinalnom sustavu te tako smanjuju njegovu apsorpciju. Takvi lijekovi bi mogli poboljšati toleranciju na RAAS inhibitore i omogućiti povećanje njihove doze (115). Efikasnost i sigurnost primjene novih oralnih antikoagulansa (u usporedbi s antagonistima vitamina K) je slična kod bolesnika sa zatajivanjem srca u usporedbi s ostalim bolesnicima u studijama ne-valvularne atrijske fibrilacije, međutim korisnost antikoagulansa u smanjivanju rizika tromboembolije i kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa zatajivanjem srca i sinusnim ritmom ostaje nepoznata (116). Uređaji temeljeni na promjenama simpatovagalne stimulacije srca se također istražuju, iako dosad rezultati nisu ni pozitivni ni negativni (117). Uređaji koji se temelje na modulaciji kontraktilnosti srca ili stvaranju interatrijskog šanta u smjeru lijevo-desno su pokazali obećavajuće rezultate u malim studijama te će se nastaviti njihovo ispitivanje u većim studijama (118,119). Bolesti zalistaka su čest uzrok zatajivanja srca i njegove progresije. Transkateteralno liječenje stenoze aorte i mitralne regurgitacije je također moguće, a trikuspidalna regurgitacija će se uskoro moći liječiti perkutano. Ove manje invazivne procedure su povećale broj indikacija za liječenje bolesti zalistaka, a samim time i zatajivanja srca, posebice kod starijih bolesnika ili bolesnika s komorbiditetima kod kojih bi operacija zalistaka mogla biti kontraindicirana (120). Također se istražuju i nove kirurške ili intervencijske procedure koje bi spriječile remodeliranje lijeve klijetke (121).

## **2. Cilj istraživanja**

Ovaj rad ima dva cilja. Prvi cilj je prikazati kako se pogled na kronično zatajivanje srca mijenjao kroz povijest, od starog Egipta do današnjih dana te kako se s obzirom na shvaćanje ovog sindroma mijenjala i farmakoterapija s ciljem liječenja i ublažavanja njegovih simptoma. Navedeni su najvažniji događaji, odnosno promjene paradigmi u liječenju kroz povijest, zaključno s aktualnim smjernicama Europskog kardiološkog društva (*engl.* European Society of Cardiology, ESC) donesenih u Firenci 2016. godine. U ovom dijelu rada su navedeni lijekovi koji se primjenjuju prema smjernicama i studije koje su dokazale njihovu učinkovitost, smanjenje smrtnosti i ublažavanje simptoma kod bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca. Drugi cilj ovog rada je retrospektivno opservacijsko istraživanje o usklađenosti propisane terapije s najnovijim smjernicama koje je provedeno na bolesnicima sa zatajivanjem srca otpuštenih iz KB Dubrava.

### **3. Materijal i metode**

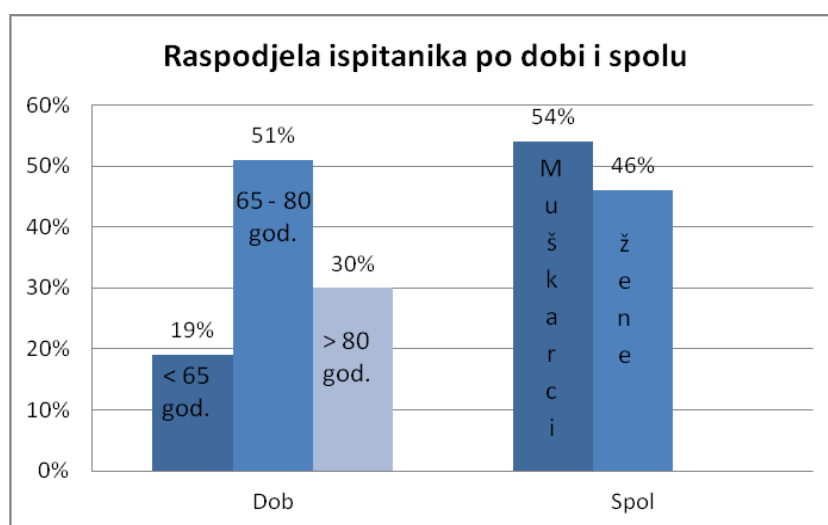
Rad pregledava dostupnu literaturu o navedenoj temi, opisuje patofiziologiju zatajivanja srca, dijagnozu, podtipove, epidemiologiju, klasifikaciju simptoma, prevenciju i liječenje, s naglaskom na aktualne smjernice Europskog kardiološkog društva za liječenje zatajivanja srca, adekvatnu farmakoterapiju koja se danas primjenjuje i studije koje su dovele do primjene pojedinih skupina lijekova u liječenju zatajivanja srca.

Za izradu eksperimentalnog dijela provedena je retrospektivna opservacijska studija te su korišteni podaci iz baze podataka Kliničke bolnice Dubrava kojoj je pristupljeno dana 6. lipnja 2018. godine. Ukupan broj ispitanika koji su otpušteni u periodu od siječnja 2017. do svibnja 2018. godine s dijagnozom srčane dekompenzacije (I50 prema MKB-10) je bio 208. Uzeti su u obzir oni ispitanici kojima je napravljen ultrazvuk srca, od čega je njih 100 imalo zatajivanje srca s smanjenom istisnom frakcijom, koji su dalje promatrani. Podaci koji su se koristili bili su dob, spol, EFLV, dijagnoza i propisana terapija. Na skupini ispitanika, usporedila se propisana terapija s otpusnih pisama s aktualnim smjericama Europskog kardiološkog društva. Na temelju dobivenih rezultata, ustanovljena je i prokomentirana je usklađenost s aktualnim smjericama, te je napravljena usporedba sa sličnim istraživanjima u drugim zemljama.

## **4. Rezultati**

Rezultati su pokazali da je u periodu od siječnja 2017. do svibnja 2018. otpušteno ukupno 208 bolesnika s dijagnozom srčane dekompenzacije. U obzir su uzeti samo oni ispitanici kojima je napravljena pretraga ultrazvuka srca i kojima je dijagnosticirano zatajivanje srca sa smanjenom istisnom frakcijom ( $HF_{rEF}$ ,  $LVEF \leq 40\%$ ), čime se došlo do brojke od 100 ispitanika koji su dalje promatrani u ovom istraživanju.

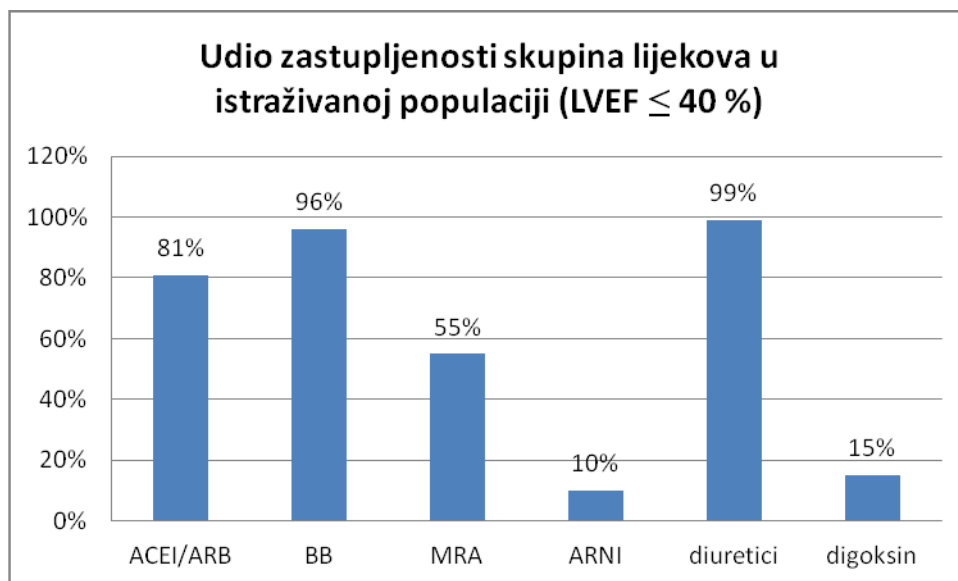
Podjelom ispitanika prema spolu, ustanovljeno je da su 54% ispitanika muškarci, a 46% žene. Podjelom ispitanika prema dobi, ustanovljeno je da ih 19% ima manje od 65 godina, 30% više od 80 godina, dok ih je najviše bilo u skupini između 65-80 godina, njih ukupno 51% (Slika 3).



**Slika 3. Raspodjela ispitanika prema dobi i spolu (%)**

Bolesnici su otpušteni sa sljedećom terapijom: ACEI/ARB je u terapiji imalo 81% ispitanika, BB je imalo 96% ispitanika, MRA je imalo 55% ispitanika, ARNI 10% ispitanika, a digoksin je imalo 15% ispitanika. Od svih ispitanika, samo je jedan bolesnik otpušten s ivabradinom. Diuretike kao simptomatsku terapiju je imao najveći postotak ispitanika, njih 99% (Slika 4).

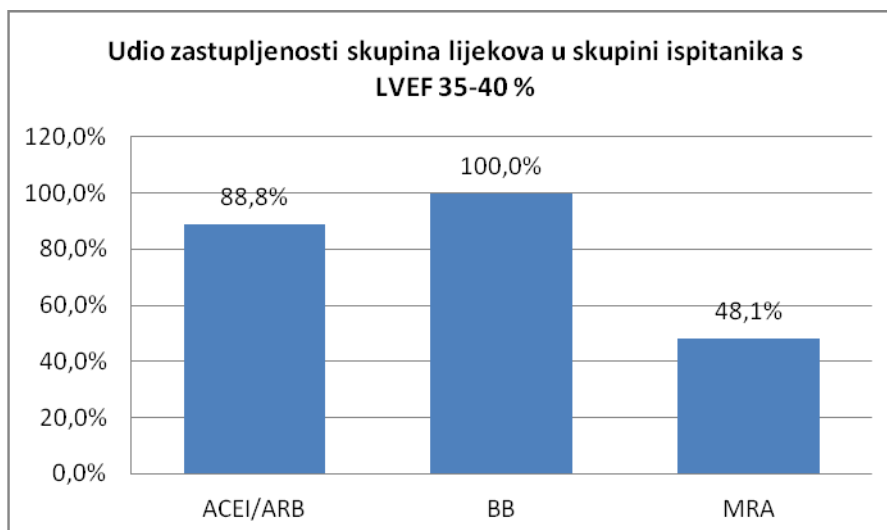




**Slika 4. Udio zastupljenosti skupina lijekova u istraživanoj populaciji (%)**

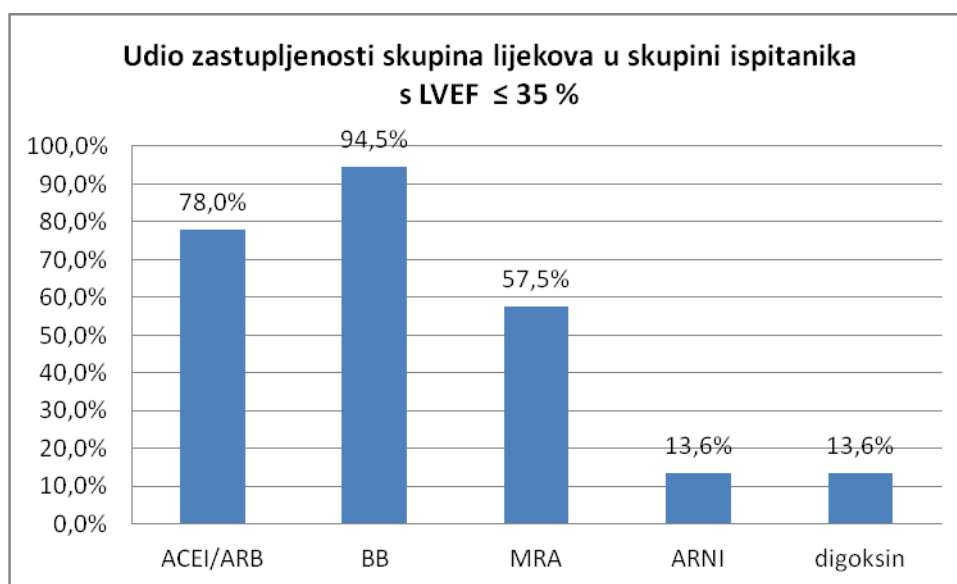
ACEI- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB- blokatori receptora za angiotenzin, BB- beta blokatori, MRA-antagonisti mineralokortikoidnih receptora, ARNI- blokator angiotenzinskog receptora i inhibitor neprilizina, LVEF- istisna frakcija lijeve klijetke.

Ako razdvojimo ispitanike po LVEF, kako ih razdvajaju i smjernice ESC-a, na one koji imaju istisnu frakciju od 35-40 % (27% ispitanika), koji trebaju u terapiji imati ACEI i BB te na one koji imaju LVEF  $\leq$ 35 % (73% ispitanika), koji u terapiji osim ACEI i BB trebaju imati i MRA i ARNI, možemo doći do sljedećih podataka: U skupini ispitanika s LVEF 35-40%, ACEI/ARB je u terapiji imalo 88 % ispitanika, BB 100% ispitanika, a MRA 48% ispitanika (Slika 5). U skupini ispitanika s LVEF  $\leq$ 35% terapiju ACEI/ARB je imalo 78% ispitanika, BB 94,5%, MRA 57,5%, a terapiju ARNI je imalo 13,6% ispitanika, jednako kao i terapiju digoksinom (13,6%) (Slika 6).



**Slika 5. Udio zastupljenosti skupina lijekova izraženih u % u skupini ispitanika s LVEF 35-40 %**

ACEI- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB- blokatori receptora za angiotenzin, BB- beta blokatori, MRA-antagonisti mineralokortikoidnih receptora, LVEF- istisna frakcija lijeve klijetke.

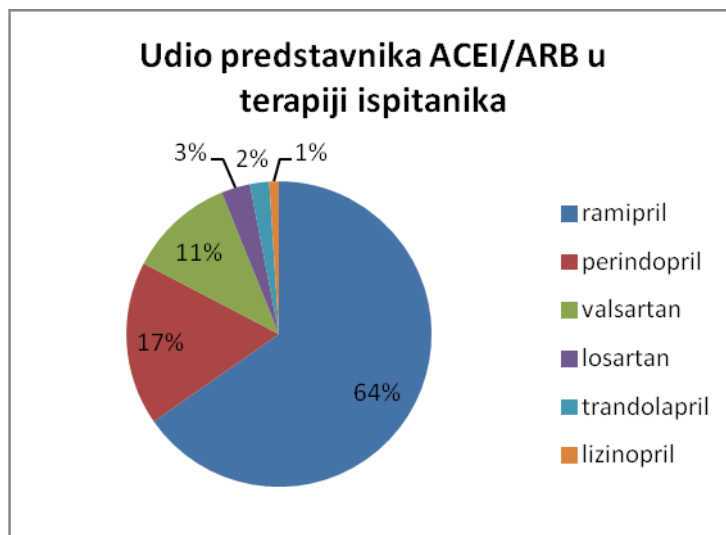


**Slika 6. Udio zastupljenosti skupina lijekova izraženih u % u skupini ispitanika s LVEF ≤ 35 %**

ACEI- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB- blokatori receptora za angiotenzin, BB- beta blokatori, MRA-antagonisti mineralokortikoidnih receptora, ARNI- blokator angiotenzinskog receptora i inhibitor neprilizina. LVEF- istisna frakcija lijeve klijetke

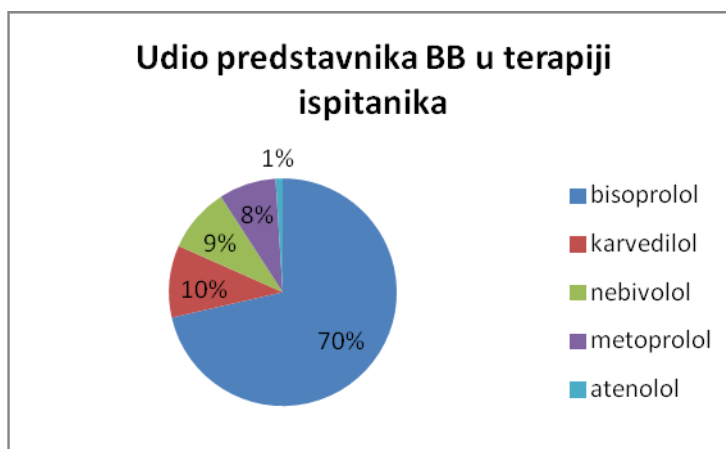
U skupini ACE/ARB je najviše ispitanika otpušteno s ramiprilom, njih 64%, zatim s perindoprilom, njih 17%, i s valsartanom 11%, dok je najmanji broj ispitanika bio otpušten s losartanom (3%), trandolaprilom (2%) i lizinoprilom (1%) (Slika 7). U skupini BB je najviše ispitanika otpušteno s bisoprololom, čak 70%, dok je ostatak bio otpušten s karvedilolom

(10%), nebivololom (9%), metoprololom (8%) i atenololom (1 %) (Slika 8). U skupini MRA je 60% ispitanika otpušteno s eplerenonom a 40% sa spirinolaktonom (Slika 9).



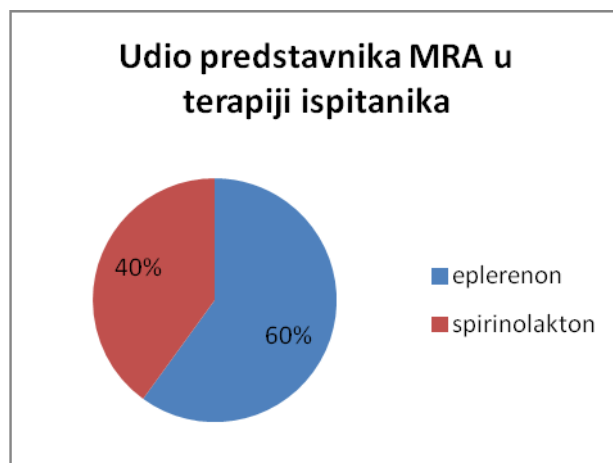
**Slika 7. Udio predstavnika skupine ACEI/ ARB u terapiji ispitanika (%)**

ACEI- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB- blokatori receptora za angiotenzin.



**Slika 8. Udio predstavnika skupine  $\beta$ -blokatora u terapiji ispitanika (%)**

BB- beta blokatori.



**Slika 9. Udio predstavnika skupine antagonista mineralokortikoidnih receptora u terapiji ispitanika (%)**  
MRA-antagonisti mineralokortikoidnih receptora

## **5. Rasprava**

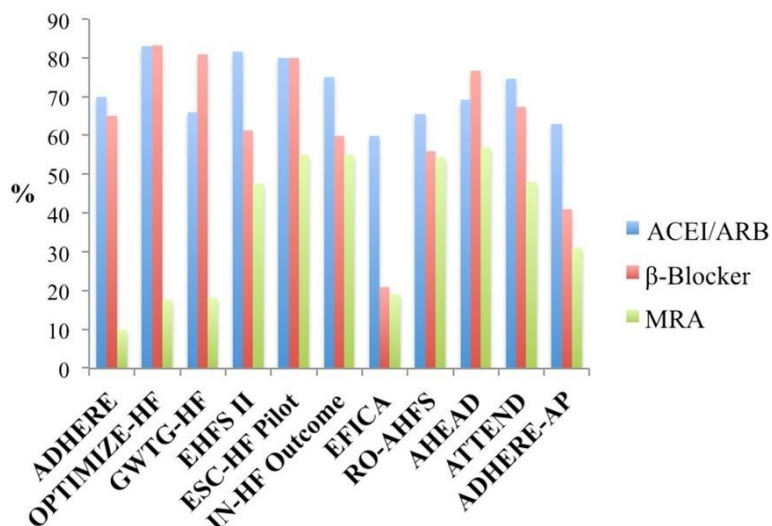
Pojava nove skupine lijekova u liječenju zatajivanja srca (dualni inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina (engl. *angiotensin receptor and neprilysin inhibitor*, ARNI), dovodi do promjene smjernica za liječenje zatajivanja srca. Slijedom toga, aktualne smjernice Europskog kardiološkog društva za liječenje zatajivanja srca sa smanjenom istisnom frakcijom iz 2016. godine preporučuju novi algoritam liječenja (Slika 2) u kojem takvi bolesnici za smanjenje smrtnosti u prvoj liniji u terapiji moraju imati ACEI i BB, zatim se u terapiju dodaje MRA ako simptomi i dalje perzistiraju, a zatim ARNI (umjesto ACEI). Mogu se u terapiju dodati još i digoksin za smanjenje broja hospitalizacija i H-ISDN (koji nije dostupan na tržištu RH) za smanjenje rizika smrtnosti kod bolesnika koji ne podnose ACEI/ARB. Diuretici se preporučaju svim bolesnicima za smanjenje simptoma i znakova kongestije (2).

Rezultati eksperimentalnog dijela ovog rada govore u prilog tomu da propisana terapija u KB Dubrava, nije u svim slučajevima bila usklađena sa smjernicama, iako ne zaostaje previše za europskim prosjekom. Kada pogledamo istraživačku populaciju s HF<sub>r</sub>EF i njihovu farmakoterapiju te usporedimo sa smjernicama možemo doći do sljedećeg zaključka: diuretike kao simptomatsku terapiju su dobili gotovo svi ispitanici. Ako gledamo terapiju koja smanjuje rizik smrtnosti tim ispitanicima, odnosno da je 81% ispitanika dobilo ACEI/ARB (odnosno 91% kada pribrojimo 10% valsartana iz ARNI kombinacije) i 96% ispitanika dobilo  $\beta$ -blokator, dođemo do zaključka da je to u skladu sa smjernicama koje te skupine lijekova preporučuju kao prvu liniju s razinom dokaza IA i s tim postotkom smo zadovoljni jer treba uzeti u obzir da dio bolesnika ima kontraindikacije ili ne podnosi terapiju. Također, te skupine lijekova su u praksi više od 20 godina, dostupne su na hrvatskom tržištu bez nadoplate tako da je razumljivo da su zastupljeni u tako visokom broju. Kada pratimo dalje algoritam liječenja, smjernice jasno kažu da u idućem koraku treba dodati MRA, zatim ARNI i onda digoksin. MRA je u toj ispitivanoj populaciji imalo nešto više od pola ispitanika, njih 55%, ARNI je sveukupno imalo svega 10% bolesnika, dok je digoksin imalo 15% ispitanika. Kronična bubrežna bolest i hiperkalijemija su česti u zatajivanju srca, a razlog za nedovoljno propisivanje MRA može biti i bojazan od hiperkalijemije i pogoršanja bubrežne funkcije. Osim kontraindikacija i nepodnošenja terapije, razlozi tome mogu biti i same propisivačke navike kliničara. ARNI, kao terapiju koja je označila prekretnicu u liječenju zatajivanja srca, ima samo 13,6% ispitanika s LVEF  $\leq$  35%, no razlog je možda taj što je sakubitril/valsartan u Republici Hrvatskoj na Dopunskoj listi lijekova HZZO-a. Uzevši u obzir da je 81% ispitanika bilo starije od 65 godina, zaključuje se da su većina bolesnika umirovljenici s lošijim primanjima od radno aktivne populacije. Vjerojatno će s vremenom ova terapija biti sve

zastupljenija u bolesnika sa zatajivanjem srca. Digoksin bilježi stupanj propisivanja od 10-20% u svim europskim registrima, a samo posljednjih desetak godina primjena digoksina u liječenju HFrEF pala je za dvije trećine. Prema navodima američkog registra GWTH-HF na 250.000 bolesnika sa HFrEF učestalost primjene digoksina preporučenoj kod otpusta smanjena je sa 33,1% 2005. na 10,7% bolesnika tijekom 2014. godine (122). S obzirom da se radi o terapiji koja se u smjernicama izjednačava s LVAD-om i transplantacijom srca, i o razini preporuke IIb prema trenutnim smjernicama ESC-a, brojka od 15% u KB Dubrava nije iznenađujuća.

Zanimljivo je usporediti ove rezultate s podacima iz registara koje imamo dostupno.

2014. godine objavljena studija koja je prikupila podatke iz raznih registara diljem svijeta od 2005. do 2010. godine i došlo se do podataka prikazanih na Slici 10 (123).



**Slika 10. Postotak upotrebe lijekova preporučenih smjernicama pri otpustu bolesnika od 2005 - 2010. g.**

ACEI- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, ARB- blokatori receptora za angiotenzin, MRA- antagonisti mineralokortikoidnih receptora, ADHERE = Acute Decompensated Heart Failure National Registry; AHEAD = Acute Heart Failure Database; ATTEND = Acute Decompensated Heart Failure Syndromes; EFICA = Epidémiologie Française de l'Insuffisance Cardiaque Aiguë; EHFS II = European Heart Failure Survey II; ESC-HF = European Society of Cardiology–Heart Failure; IN-HF = Italian Registry on Heart Failure; OPTIMIZE-HF = Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure; RO-AHFS = Romanian Acute Heart Failure Syndromes.

S obzirom na starost ovih podataka, ne čudi relativno nizak postotak upotrebe pojedinih skupina lijekova, pogotovo MRA, koji se u smjernicama iz 2005. godine nazivaju „kalij-štedeći diuretici“ i preporučuju se s razinom dokaza IC (124). Tek 2008. godine ulaze u

smjernice pod nazivom „antagonisti aldosterona“ s razinom dokaza IB, kao terapija koja smanjuje smrtnost i rehospitalizacije, (125) a konačnu potvrdu dobivaju nakon objavljivanja EMPHASIS-HF studije s eplerenonom 2011. godine, što ih uvrštava u smjernice 2012. godine pod nazivom „antagonisti mineralokortikoidnih receptora“ s razinom dokaza IA (126).

Slične podatke nalazimo u Italiji, u „ARNO“ registru koji je obuhvatio preko 41000 bolesnika u periodu 2008. – 2013. godine. ACEI/ARB, BB i MRA su uzimali 65,8%, 52,3% i 42,1% ispitanika (127).

Većinu dostupnih podataka o zatajivanju srca imamo iz Europe i Sjeverne Amerike. Zato je posebno zanimljiva studija objavljena 2017. godine u časopisu Lancet pod nazivom INTER-CHF (engl. *International Congestive Heart Failure*) koja je obuhvatila 5800 bolesnika iz „low-income“ i „middle-income“ zemalja: iz Afrike, Kine, Indije, Srednjeg Istoka, jugoistočne Azije i Južne Amerike, i trajala je od 2012.-2014. godine s 1-godišnjim tzv. „follow up-om“. Zanimljivo je da u toj studiji gotovo 40% ispitanika nije imalo zdravstveno osiguranje. Ukupni rezultati o primjeni lijekova su sljedeći: BB 67%, ACEI 49%, ARB 24%, MRA 47%, diuretici 78% i digoksin 26% (128).

U Republici Hrvatskoj se od 2005. godine prikupljaju i unose podaci u CRO-HF registar. Prema dostupnim podacima iz 2013. godine najčešće se propisuju ovi lijekovi: diuretici (77%), ACE-inhibitori/ ARB (69%),  $\beta$ -blokatori (61%), , MRA (31%) i digitalis (30%) (129). Nešto novije podatke pronalazimo u studiji objavljenoj 2016. godine u časopisu Cardiologia Croatica u kojoj je analizirana grupa od 705 bolesnika koji su bili hospitalizirani u Kliničkom bolničkom centru Split. 59% ispitanika je imalo smanjenu istisnu frakciju. Diuretike je uzimalo 95,7%, ACEI/ARB 75,6%, BB 67,7%, i MRA 59,6% bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom (130). Utješno je vidjeti kako se ipak učestalost propisivanja tih skupina lijekova povećava s vremenom, iz čega možemo zaključiti da se smjernice sve više prate i da lijekovi koji smanjuju smrtnost bolesnicima sa zatajivanjem srca ulaze sve više u kliničku praksu.

Najnovije europske podatke imamo iz opservacijske studije koja je objavljena 2017. godine, u kojoj je analizirano preko 9000 ambulantno liječenih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca iz registra europskog kardiološkog društva (engl. *ESC-HF Long-term Registry*) u čemu je sudjelovala 21 zemlja članica ESC-a i periodu od 2011. do 2015. godine. U bolesnika s HFrEF, ACE inhibitori/ARB,  $\beta$ - blokatori i MRA su propisani u 91,7%, 92,9% i 67,8%



bolesnika (131). Ti rezultati za ACEI/ARB i BB su slični onima iz KB Dubrava (91% i 96%), dok u slučaju skupine MRA propisivanje zaostaje za europskim prosjekom (55% naspram 67,8%). Od ostale terapije u bolesnika s HFrEF, diuretici su propisani u 85 %, digoksin u 20 % a ivabradin u 10,5 % bolesnika. U KB Dubrava, diuretici je dobilo gotovo 100 % ispitanika, digoksin 15 %, dok je ivabradin u tom periodu dobio samo jedan ispitanik, s čime KB Dubrava također uvelike zaostaje za europskim prosjekom.

Ova studija također navodi razloge za nepropisivanje pojedinih skupina lijekova. U većini slučajeva radi se o kontraindikaciji ili netoleranciji, kao što je renalna disfunkcija, hiperkalijemija, hipotenzija, astma ili KOPB itd. Smatra se da se o neadekvatnom liječenju u skupini ACEI/ARB i BB radi o 2-3% slučajeva, a u skupini MRA u 5% slučajeva. U ovoj studiji je praćena i adherencija bolesnika godinu dana nakon inicijalnog uvođenja terapije, i nije se značajno promijenila u bolesnika s HF<sub>r</sub>EF i HF<sub>m</sub>EF, dok je stopa adherencije bila nešto niža u bolesnika s HF<sub>p</sub>EF (131).

Podatke o korištenju sakubitril/ valsartana smo dobili iz najnovijeg registra, CHAMP-HF (engl. *Change the Management of Patients With Heart Failure*) iz SAD-a, prema kojem iz podataka objavljenih u lipnju 2018.godine, od 4216 bolesnika s 121 različite lokacije, svega 15% ima u terapiji sakubitril/valsartan, što znači da je situacija u KB Dubrava vrlo slična (132).

Ako pogledamo samu zastupljenost pojedinih molekula u skupinama lijekova, možemo zaključiti da se u KB Dubrava u skupini ACEI/ARB, BB i MRA najviše propisuju molekule nove generacije.

O samom doziranju pojedinih lijekova iz ovog istraživanja je teško izvući zaključak, jer se radi o prvotnom uvođenju terapije pri otpustu bolesnika iz KB Dubrava, odnosno ne znamo jesu li bolesnicima naknadno podizane doze lijekova do maksimalne ili maksimalno podnošljive. No, prema podacima iz europskih registara, čak 80% bolesnika sa zatajivanjem srca ne prima odgovarajuće doze (maksimalne ili maksimalno podnošljive) koje im zapravo smanjuju smrtnost, pa možda možemo pretpostaviti da i kod nas slična situacija. Ta opservacijska studija je predstavljena na ESC kongresu 2016. godine s podacima koji su se prikupljali od 2009. – 2011. godine i uključila je gotovo 15000 bolesnika sa zatajivanjem srca iz Velike Britanije. U ovoj studiji, 80% bolesnika je primalo ACEI/ARB, 57% BB a MRA 31%. Od toga, 35% bolesnika je primalo ciljne doze ACEI/ARB, 20% je primalo ciljne doze BB, a 78% ih je bilo na ciljnim dozama MRA (133). Iz CHAMP-HF registra, iz podataka iz 2018. godine, smo također doznali da malo bolesnika prima ciljne doze preporučenih

lijekova: ACEI/ARB 17%, BB 28 % i MRA 77%, a od toga ih je samo 1% istovremeno primalo ciljne doze svih skupina lijekova.

2017. godine je objavljena velika meta-analiza kojoj je cilj bio usporediti učinkovitost lijekova koji smanjuju smrtnost (ACEI, BB, MRA i ARNI). U ovu analizu je ušlo 57 randomiziranih kliničkih istraživanja od 1987. do 2015. godine. Zaključeno je da najviše utjecaja na smanjenje ukupne smrtnosti imaju istovremene primjene tih lijekova: kombinacija ACEI+ BB+ MRA je smanjila smrtnost za 56%, a kombinacija ARNI + BB + MRA za 63% (134). Iz ovih rezultata se također vidi važnost optimalne terapije.

Iz svega navedenog možemo zaključiti da je farmakoterapijsko liječenje bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom u KB Dubrava, vrlo slično onima u Europi i SAD-u, no svakako s prostorom za napredak kada se gleda učestalost propisivanja antagonista mineralokortikoidnih receptora, sakubitril/valsartana i ivabradina. Uvođenje novijih lijekova poput ivabradina ili sakubitril/valsartana odgađa se zbog inercije kliničara, premda je korist od njihove primjene dokazana neovisno o trajanju zatajivanja srca te vrlo rano nakon uvođenja. Općenito gledajući, kako u Hrvatskoj pa tako i u ostatku svijeta, usvajanje nove terapije u liječenju HFrEF ide sporo. Ostaje pitanje kako poboljšati primjenu navedenih lijekova? U međunarodnom registru QUALIFY praćenje smjernica bilo je povezano s boljim ishodima (135). Veliko švedsko istraživanje pokazalo je 35% manji rizik od smrti u bolesnika uključenih u neobvezni registar *Swedish Heart Failure Registry*, a navedeno se pripisuje većoj primjeni optimalne medikamentne terapije u bolesnika uključenih u registar (136).

## **6. Zaključak**

Zatajivanje srca je bolest poznata od antičkih vremena te je danas jedan od glavnih uzroka smrtnosti u cijelom svijetu. S obzirom na sve brže starenje stanovništva, možemo samo očekivati da će te brojke i dalje rasti. To će dovesti do dodatnih pritisaka na zdravstveni sustav u smislu povećane smrtnosti i troškova.

Ubuduće, za bolju dijagnozu zatajivanja srca, simptomi i znakovi bi se trebali integrirati s biomarkerima i raznim tehnikama snimanja srca, kad god je to moguće. Međutim, prvi korak bi uvijek trebala biti prevencija, koja bi se mogla poboljšati boljom kontrolom kardiovaskularnih čimbenika rizika, hipertenzije, snižavanjem sistoličkog krvnog tlaka kod bolesnika koji imaju povišeni rizik kardiovaskularnih događaja i kod bolesnika s dijabetesom.

Jednom kad bolesnici postanu simptomatski, njihova je prognoza loša, posebice nakon hospitalizacije zbog akutnog zatajivanja srca. U posljednjih 30 godina svjedočili smo iznimnom nizu uspješnih randomiziranih istraživanja u HFrEF-u, kojima su u kliničku praksu uvedene mnogobrojne intervencije koje poboljšavaju simptome i kvalitetu života te smanjuju učestalost hospitalizacija i/ili smrtnost zbog zatajivanja srca, što je jasno definirano i smjernicama ESC-a, koje također naglašavaju i da bi dijagnostika i terapija zatajivanja srca trebale ići usporedno, odnosno pristup „bitno je vrijeme do terapije“. Unatoč jasnim preporukama, najveća briga i dalje je činjenica da se postojeća terapija ne primjenjuje optimalno u kliničkoj praksi. Preživljavanje bolesnika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom može biti povećano optimizacijom doziranja oralnih lijekova, što uključuje osiguravanje da bolesnici uzimaju maksimalnu dozu lijekova (ACE inhibitora, ARB-a,  $\beta$ -blokatora ili MRA-a) koju mogu tolerirati (tj. ciljanu dozu) i zamjenjujući ACE inhibitore ili ARB-ove sakubitril/valsartanom u slučaju da bolesnici imaju perzistentne simptome nakon liječenja ACEI/ARB i visoke koncentracije BNP-a ili NT-proBNP-a. Značajna smanjenja hospitalizacija i kardiovaskularne smrtnosti zbog zatajivanja srca mogu biti postignuta i dodatkom ivabradina u terapiju kod bolesnika s normalnim sinusnim srčanim ritmom ( $\geq 70$  otkucaja u minuti) unatoč primjeni najveće tolerirane doze BB, ACEI/ARB i MRA.

Isto tako, sigurnost LVAD-ova se poboljšava, čime oni postaju razumna opcija kod bolesnika s uznapredovalim zatajivanjem srca.

S druge strane, zbog povećanog tereta i perzistentno visoke smrtnosti, još uvijek ne postoje adekvatne metode liječenja zatajivanja srca s očuvanom istisnom frakcijom te su u ovom slučaju novi lijekovi i nove metode nužno potrebni.

Rezultati eksperimentalnog dijela ovog rada govore u prilog tomu da propisana terapija u KB Dubrava vrlo slična s podacima iz europskih registara, i nije u svim slučajevima bila usklađena sa smjernicama. Zadnji dostupni podaci su objavljeni 2017.godine, u europskom registru koji je obuhvatio preko 9000 bolesnika u periodu od 2011. do 2015. godine. U bolesnika s HFrEF, ACE inhibitori/ARB,  $\beta$ - blokatori i antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) su propisani u 91,7%, 92,9% i 67,8% ispitanika. Ti rezultati za ACEI/ARB i BB su slični onima iz KB Dubrava, (91% i 96%) dok u slučaju skupine MRA propisivanje zaostaje za europskim prosjekom (55% naspram 67,8%). Podatke o korištenju sakubitril/valsartana smo dobili iz CHAMP-HF registra, prema kojem iz podataka objavljenih 2018.godine, od 4216 bolesnika, svega 15% ima u terapiji sakubitril / valsartan, što znači je da situacija u KB Dubrava vrlo slična gdje je ta kombinacija bila zastupljena u 10% ispitanika.

S obzirom da rezultati ovog rada također idu u prilog tomu da se postojeća terapija ne primjenjuje optimalno u kliničkoj praksi i dalje ostaje pitanje kako poboljšati primjenu navedenih lijekova, nakon što su brojne kliničke studije utvrdile njihovu učinkovitost i smjernice dale jasne preporuke.

## **7. Literatura**

1. Ferrari R, Balla C, Fucili A. Heart failure: an historical perspective. *Eur Hear J Suppl.* 2016;18(suppl G):G3–10.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–200.
3. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet.* 2017;390(10106):1981–1995.
4. Bianucci R, Loynes RD, Sutherland ML, Lallo R, Kay GL, Froesch P, et al. Forensic Analysis Reveals Acute Decompensation of Chronic Heart Failure in a 3500-Year-Old Egyptian Dignitary. *J Forensic Sci.* 2016;61(5):1378–81.
5. Katz AM. The “Modern” View of Heart Failure: How Did We Get Here? *Circ Hear Fail.* 2008;1(1):63–71.
6. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ.* 2000;320:39–42.
7. Chami-Pasha MAR, Chami-Pasha H. Avicenna’s contribution to cardiology. *Avicenna J Med.* 2014;4(1):9–12.
8. Gault JH, Ross J, Braunwald E. Contractile state of the left ventricle in man: instantaneous tension-velocity-length relations in patients with and without disease of the left ventricular myocardium. *Circ Res.* 1968;22:451–63.
9. Felker GM, O’Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: An evidence-based approach. *Am Heart J.* 2001;142(3):393–401.
10. Frazier OH, Macris MP. Current methods for circulatory support. *Texas Hear Inst J.* 1994;21(4):288–95.
11. Cohn J, Archibald D, Ziesche S, Franciosa J, Harston W, Tristani F, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547–52.
12. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429–35.
13. Cohn J, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303–3110.
14. The SOLVD Investigators I. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685–91.
15. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA.* 1995;273(18):1450–6.
16. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–55.
17. Sacks CA, Jarcho JA, Curfman GD. Paradigm Shifts in Heart-Failure Therapy — A Timeline. *N Engl J Med.* 2014;371(11):989–91.
18. Brophy J, Joseph L, Rouleau J. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134:550–560.
19. Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* 2005;112(16):2426–35.
20. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Aleksandr P, Borbola J, et

- al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215–25.
21. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709–17.
22. Smith CR, Higgins RSD, Carlson RE, Jones RH. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11–21.
23. Pitt B, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1309–21.
24. McMurray J, Ostergren J, Swedberg K, Granger C, Held P, Michelson E, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767–71.
25. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667–75.
26. Anand IS, Kalra GS, Ferrari R, Harris P, Poole-Wilson PA. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of atrial natriuretic peptide in untreated congestive cardiac failure. *Am Heart J*. 1989;118(3):500–5.
27. Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, Hiramitsu S, Kaneko N, Yoshikawa T, et al. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J Off J Japanese Circ Soc*. 2008;72(11):1787–93.
28. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32–43.
29. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
30. Stewart S, Macintyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315–22.
31. Ferrari R. Tumor necrosis factor in CHF: A double facet cytokine. *Cardiovasc Res*. 1998;37(3):554–9.
32. Opasich C, Pasini E, Aquilani R, Cobelli F, Solfrini R, Ferrari R, et al. Skeletal muscle function at low work level as a model for daily activities in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(10):1626–31.
33. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349:1050–3.
34. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):665–71.
35. Ferrari R. Ivabradine: heart rate and left ventricular function. *Cardiology*. 2014;128(2):226–30.
36. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807–16.
37. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al.



- Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875–85.
38. Ferrari R, Ceconi C, Campo G, Cangiano E, Cavazza C, Secchiero P, et al. Mechanisms of remodelling: a question of life (stem cell production) and death (myocyte apoptosis). *Circ J*. 2009;73(11):1973–82.
  39. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: Executive summary: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):1495–539.
  40. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):242–52.
  41. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
  42. Basuray A, French B, Ky B, Vorovich E, Olt C, Sweitzer NK, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation*. 2014;129(23):2380–7.
  43. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30–41.
  44. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. Vol. 133, *Circulation*. 2016. 38-48 p.
  45. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–72.
  46. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):606–19.
  47. Ivanuša M, Kralj V. Epidemiology of heart failure in Croatia. *Medix*. 2014;20(112):76–82.
  48. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613–25.
  49. Braunwald E. Heart failure. *JACC Hear Fail*. 2013;1(1):1–20.
  50. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: An update. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1437–44.
  51. Valentova M, Von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: A link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1684–91.
  52. McMurray JJ V. Neprilysin inhibition to treat heart failure: A tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(3):242–7.
  53. Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2016;1–11.
  54. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail*. 2016;4(4):312–24.

55. Kelkar AA, Spertus J, Pang P, Pierson RF, Cody RJ, Pina IL, et al. Utility of Patient-Reported Outcome Instruments in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2016;4(3):165–75.
56. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):447–56.
57. Flachskampf FA, Biering-Sørensen T, Solomon SD, Duvernoy O, Bjerner T, Smiseth OA. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(9):1071–93.
58. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1914–31.
59. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:929–41.
60. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–67.
61. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16.
62. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O’Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic Peptide–Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure. *JAMA*. 2013;310(1):66–74.
63. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
64. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500–8.
65. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
66. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;(377):644–57.
67. Fitchett D, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):43–53.
68. Butler J, Hamo C, Filippatos G, Pocock S, Bernstein R, Brueckmann M. EMPEROR Trials Program. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):390–400.
69. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LWM, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: An individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1559–67.
70. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, et al. New devices in heart failure: An European Heart Rhythm Association report. *Europace*.

- 2014;16(1):109–28.
71. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10017):453–61.
  72. Van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation*. 2011;124(16):1719–26.
  73. Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: An analysis of the European heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103–11.
  74. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):829–40.
  75. Lazzarini V, Mentz RJ, Fiuzat M, Metra M, O'Connor CM. Heart failure in elderly patients: Distinctive features and unresolved issues. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):717–23.
  76. Knežević A. Treatment of chronic heart failure with a special emphasis on new medications. *Medix*. 2014;20(112):126–32.
  77. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173–84.
  78. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235–43.
  79. Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res*. 2001;919(1):115–21.
  80. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin MA, Hinder M, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- $\beta$  concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(5):878–90.
  81. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: Analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(1):11–22.
  82. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: A meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82(2):149–58.
  83. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino Jr. R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049–57.
  84. The Digitalis Investigation Group I. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–33.
  85. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):901–6.
  86. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
  87. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Tijssen JGP, Hillege HL, Alings M, et

- al. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: A post-hoc analysis of the RACE 2 study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(11):1311–8.
88. Nikolić Heitzler V. Digoxin for heart failure, obsolete or still useful? *Cardiol Croat.* 2018;13:364–5.
89. Kimmig LM, Karalis DG. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid Insights.* 2013;6:13–20.
90. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1476–88.
91. Psotka MA, Teerlink JR. Ivabradine: Role in the chronic heart failure armamentarium. *Circulation.* 2016;133(21):2066–75.
92. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, Kristensen SL, Køber L, Chen F, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):129–37.
93. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(6–7):684–94.
94. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Hear Lung Transplant.* 2009;28(6):535–41.
95. Teuteberg JJ, Stewart GC, Jessup M, Kormos RL, Sun B, Frazier OH, et al. Implant strategies change over time and impact outcomes: Insights from the INTERMACS (interagency registry for mechanically assisted circulatory support). *JACC Hear Fail.* 2013;1(5):369–78.
96. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatroles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, et al. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: A prospective study using the INTERMACS registry (interagency registry for mechanically assisted circulatory support). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1751–7.
97. Estep JD, Starling RC, Horstmannshof DA, Milano CA, Selzman CH, Shah KB, et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients results from the ROADMAP Study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(16):1747–61.
98. Mancini D, Colombo PC. Left ventricular assist devices: A rapidly evolving alternative to transplant. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2542–55.
99. Lam C, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(1):18–28.
100. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2012;33(14):1750–7.
101. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131(1):34–42.
102. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary

- microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–71.
103. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, Van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73–90.
  104. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2015;314(21):2251.
  105. Borlaug BA, Koepp KE, Melenovsky V. Sodium Nitrite Improves Exercise Hemodynamics and Ventricular Performance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(15):1672–82.
  106. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2314–24.
  107. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2005;11(2):214–22.
  108. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387–95.
  109. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: Results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heArT failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119–27.
  110. Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: Current agents and future directions. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1838–45.
  111. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Solomon SD, Adams KF, Cleland JGF, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10062):2895–903.
  112. Greenberg B, Butler J, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Desai AS, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): A randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1178–86.
  113. Schüssler-Lenz M, Beuneu C, Menezes-Ferreira M, Jekerle V, Bartunek J, Chamuleau S, et al. Cell-based therapies for cardiac repair: A meeting report on scientific observations and European regulatory viewpoints. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(2):133–41.
  114. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ V, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and Predictors of Hyperkalemia in Patients With Heart Failure. An Analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):1959–66.
  115. Pitt B, Weir MR. Response to: Hyperkalaemia in heart failure: Binding the patient to improved treatment? *Eur J Heart Fail*. 2016;18(2):216.
  116. Zannad F, Greenberg B, Cleland JGF, Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Mehra MR, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and signi. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(7):735–42.

117. Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report. *Europace*. 2014;16:109–28.
118. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): A multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet*. 2016;387(10025):1298–304.
119. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, Campelo-Parada F, et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: A safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2016;387(10025):1290–7.
120. Iung B, Vahanian A. Valvular disease: Implications of the new AHA/ACC valvular disease guidelines. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(6):317–8.
121. Mann DL, Lee RJ, Coats AJS, Neagoe G, Dragomir D, Pusineri E, et al. One-year follow-up results from AUGMENT-HF: a multicentre randomized controlled clinical trial of the efficacy of left ventricular augmentation with Algisyl in the treatment of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;18(3):314–25.
122. Patel N, Ju C, Macon C, Thadani U, Schulte P, Hernandez AF. Temporal Trends of Digoxin Use in Patients Hospitalized With Heart Failure: Analysis From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *JACC Hear Fail*. 2016;4(5):348–56.
123. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123–33.
124. Swedberg K, Cleland JGF, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1115–40.
125. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933–89.
126. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803–69.
127. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, Rossi E, Cinconze E, Baldasseroni S, et al. The real- world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):402–10.
128. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet*. 2017;5(7):665–72.
129. Ljubas Maček J. Heart Failure in Croatia. *Cardiol Croat*. 2014;9:539–42.
130. Glavaš D, Miličić D, Erceg D, Jurčević Zidar B, Novak K, Polić S. The prescription of life-saving drugs in heart failure patients according to gender and left ventricular ejection fraction: results from the CRO- HF Registry. *Cardiol Croat*. 2016;11:386.
131. Chioncel O, Lainscak M, Seferović PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one- year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid- range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long- Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574–85.
132. DeVore AD, Hill LC, Thomas L, Sharma PP, Albert NM, Butler J, et al. Patient,

- Provider, and Practice Characteristics Associated With Sacubitril/Valsartan Use in the United States. *Circ Hear Fail*. 2018;11(9).
133. ScienceDaily. European Society of Cardiology. “Up to 80 percent of heart failure patients denied therapy to reduce hospitalization and early death: Heart failure -- challenges and solutions.” [Internet]. ScienceDaily. 2016 [cited 2018 Dec 1]. Available from: [www.sciencedaily.com/releases/2016/08/160828085844.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2016/08/160828085844.htm)
  134. Burnett H, Earley A, Voors A, Senni M, McMurray JJV, Deschaseaux C, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Network Meta-Analysis. *Circ Hear Fail*. 2017;10(1).
  135. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos G. QUALIFY Investigators. Physicians’ guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1414–23.
  136. Lund LH, Carrero J, Farahmand B, Henriksson K, Jonsson A, Jernberg T. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality—a nation-wide cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1107–16.

## **8. Popis skraćenica**



ACC	Američki kardiološki koledž (engl. <i>American College of Cardiology</i> )
ACE	Angiotenzin kovertirajući enzim
ACEI	Inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima
AHA	Američka udruga za srce (engl. <i>American Heart Association</i> )
ANP	Natrijuretski peptid tipa A (engl. <i>A-type natriuretic peptide</i> )
ARB	Blokator receptora za angiotenzin (engl. <i>angiotensin receptor blocker</i> )
ARNI	Inhibitor angiotenzinskog receptora i neprilizina (engl. <i>angiotensin receptor and neprilysin inhibitor</i> )
ATP	Adenozin trifosfat (engl. <i>adenosine triphosphate</i> )
AT1 receptor	Angiotenzinski receptor tipa 1
BB	Beta-blokator
BNP	Natrijuretski peptid tipa B (engl. <i>B-type natriuretic peptide</i> )
cGMP	Ciklički gvanozin monofosfat
CIBIS	Studija zatajivanja srca s bisoprololom (engl. <i>Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study</i> )
CONSENSUS	Kooperativna sjeverno-skandinavska studija preživljavanja enalapрила (engl. <i>Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study</i> )
COPERNICUS	Studija preživljavanja karvedilola (engl. <i>The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival trial</i> )
COSMIC-HF	Studija kronične oralne miozinske aktivacije za povećavanje kontraktilnosti kod zatajivanja srca (engl. <i>Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure</i> )
CRO-HF	Hrvatski registar zatajivanja srca
CRT	Srčana resinkronizacijska terapija (engl. <i>cardiac resynchronization therapy</i> )
DIG	Studija s digitalisom (engl. <i>Digitalis Investigation Group trial</i> )
DHA	Dokozaheksaenska kiselina (engl. <i>docosahexaenoic acid</i> )
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i> )
EMPA-REG OUTCOME	Studija (empagliflozin) kardiovaskularnih ishoda kod bolesnika s <i>diabetes mellitus</i> -om tipa 2 (engl. (Empagliflozin) <i>Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i> )

EMPHASIS-HF	Eplerenon kod blagih bolesnika s hospitalizacijama i studija preživljavanja zatajivanja srca (engl. <i>Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure</i> )
ESC	Europsko kardiološko društvo (engl. <i>European Society of Cardiology</i> )
ESC-HF	Registar zatajivanja srca europskog kardiološkog društva
EPA	Eikozapentaenska kiselina (engl. <i>eicosapentaenoic acid</i> )
EPHESUS	Studija učinkovitosti i preživljenja eplerenona (engl. <i>Eplerenone's neuroHormonal Efficacy and SURvival Study</i> )
FIGHT	Funkcionalni utjecaj GLP-1 za terapiju zatajivanja srca (engl. <i>The Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment</i> )
H-ISDN	Hidralazin i izosorbid dinitrat
HF	Zatajivanje srca (engl. <i>heart failure</i> )
HF <sub>r</sub> EF	Zatajivanje srca sa smanjenom istisnom frakcijom
HF <sub>mr</sub> EF	Zatajivanje srca s istisnom frakcijom srednje vrijednosti
HF <sub>p</sub> EF	Zatajivanje srca s očuvanom istisnom frakcijom
ICD	Ugradbeni kardioverter defibrilator (engl. <i>implantable cardioverter defibrillator</i> )
JAR	Južnoafrička Republika
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
LEADER	Učinak i djelovanje liraglutida u dijabetesu: evaluacija rezultata kardiovaskularnih ishoda (engl. <i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results</i> )
LVAD	Uređaj za pomoć lijevoj klijetki (engl. <i>left ventricle assist device</i> )
LVEF	Istisna frakcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricle ejection fraction</i> )
MERIT-HF	Studija s metoprololom u zatajivanju srca (engl. <i>Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure</i> )
MR-proANP	Srednje-regionalni pro-atrijski natriuretic peptid (engl. <i>mid-regional pro A-type natriuretic peptide</i> )
MRA	Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (engl. <i>mineralocorticoid receptor antagonists</i> )
MRI	Magnetska rezonanca (engl. <i>magnetic resonance imaging</i> )
NP	Natrijuretski peptid
NT-proBNP	N-terminalnog prohormona natrijuretskog peptida tipa B (engl. <i>N-terminal pro-B type natriuretic peptide</i> )

NYHA	New York-ška udruga za srce (engl. <i>New York Heart Association</i> )
OMT	Optimalna medicinska terapija
PARADIGM-HF	Prospektivna usporedba ARNI s ACE inhibitorima za određivanje utjecaja na globalni mortalitet i morbiditet u studiji zatajivanja srca (engl. <i>Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial</i> )
PARAGON-HF	Efikasnost i sigurnost LCZ696 u usporedbi s valsartanom, o morbiditetu i mortalitetu kod bolesnika sa zatajivanjem srca s očuvanom istisnom frakcijom (engl. <i>Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction</i> )
RAAS	Sustav renin-aldosteron-angiotenzin
RALES	Randomizirana studija evaluacije aldaktona (engl. <i>Randomized Aldactone Evaluation Study</i> )
SENIORS	Studija utjecaja nebivolola na mortalitet i hospitalizaciju u starijih pacijenata
SHIFT	Studija terapije sistoličkog zatajivanja srca s inhibitorom If kanala ivabradinom (engl. <i>Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial</i> )
SOLVD	Studije disfunkcije lijeve klijetke (engl. <i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i> )
SPRINT	Intervencijska studija sistoličkog krvnog tlaka (engl. <i>Systolic Blood Pressure Intervention Trial</i> )
TOPCAT	Terapija srčanog zatajivanja s očuvanom istisnom frakcijom s antagonistom aldosterona (engl. <i>Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist</i> )
V-HeFT	Vazodilatatorska studija zatajivanja srca (engl. <i>Vasodilator Heart Failure Trial</i> )
Val-HeFT	Valsartan studija zatajivanja srca (engl. <i>Valsartan Heart Failure Trial</i> )
VF	Ventrikularna fibrilacija
VICTORIA	Studija verikiguata kod sudionika sa zatajivanjem srca sa smanjenom istisnom frakcijom (engl. <i>A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction</i> )
VT	Ventrikularna tahikardija